Aus der Abteilung Innere Medizin V (Poliklinik)
Kommissarischer Direktor: Professor Dr. M. Eggstein
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Beobachtung von Patienten mit Akromegalie: Einfluß der Behandlung mit Bromocriptin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Martin Kraiß
aus Stuttgart

1983

UNIV.
LEIDEN
BIOL.

Aus der Abteilung Innere Medizin V (Poliklinik)
Kommissarischer Direktor: Professor Dr. M. Eggstein
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Beobachtung von Patienten mit Akromegalie: Einfluß der Behandlung mit Bromocriptin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Martin Kraiß
aus Stuttgart

1983

Dekan: Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter: Frau Professor Dr. R. Rössler
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. D. Luft

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 - 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45

Meinen Eltern

und meiner Frau

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0043

Frau Professor Dr. R. Rössler möchte ich herzlich für die Themenstellung sowie ihre großzügige und geduldige Hilfsbereitschaft danken.

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung

1. Die Hypophyse als Produktionsorgan des Wachstumshormons 1
2. Das Wachstumshormon
2.1 Entwicklung und Chemie 2
2.2 STH-Wirkungen 3
2.3 Regulation der STH-Sekretion 4
3. Das Hypophysenadenom unter dem Aspekt der Akromegalie .....
3.1 Generelle Symptomatik der Hypophysenadenome 5
3.2 Ursache und Klinik der Akromegalie im Überblick 6
4. Bromocriptin
4.1 Chemie und Pharmakologie 7
4.2 Wirkungsmechanismus 8
4.3 Klinische Wirkung 8

Methodik

1. Bestimmung des Wachstumshormons 10
2. Die durchgeführten Testmethoden
2.1 Tagesprofile 11
2.2 TRH-Test 11
2.3 Insulinhypoglykämietest (IHT) 11
2.4 Kombinationstest 12
2.5 Glukosebelastungstest (GBT) 12
2.6 L-Arginin-Test 12
3. Klinische Symptome 13
4. Patientengut
4.1 Ausschließlich mit Bromocriptin behandelte Patienten 14
4.2 Patienten unter Bromocriptintherapie und einmaliger Operation 22
4.3 Patienten unter Bromocriptin-Behandlung und nach zweimaliger Operation 37
4.4 Patienten mit Bestrahlung und Bromocriptin 46
4.5 Patient mit Bromocriptin, Bestrahlung und Operation 58

UNIV. LEIDEN

5. Ergebnisse
5.1 Alter der Patienten und Alter der Symptomatik 62
5.2 Von Patienten bemerkte frühe Symptome 62
5.3 Frühe klinische Befunde 64
5.4 Bromocriptineinwirkungen auf STH-Werte 66
5.5 Bromocriptinauswirkungen auf Prolaktin 68
5.6 Bromocriptineinwirkungen auf ACTH 68
5.7 Klinische Veränderungen durch Bromocriptin 69
5.8 Nebenwirkungen unter Bromocriptin 70

Tabellarischer Anhang 71

6. Diskussion 97
7. Zusammenfassung 102

8. Literaturverzeichnis 104

Einleitung

1. Die Hypophyse als Produktionsorgan des Wachstumshormons

Ein zentrales, steuerndes und kontrollierendes Organ des endokrinen Systems stellt die Hypophyse dar. Sie besteht aus zwei auch entwicklungsgeschichtlich verschiedenen Anteilen:

a) der Adenohypophyse, einem Derivat des Epithels der Mundbucht, also vom Ektoderm abgeleitet und
b) der Neurohypophyse, einem speziell differenzierten Hirnabschnitt, der aus einer Verdickung des Zwischenhirnbodens entsteht.

Der größte Teil der Hypophyse liegt in einer Knochentasche des Os sphenoidale, der "Sella turcica", bedeckt von einer Schicht der Dura mater, dem Diaphragma sellae, das der Hypophysenstil durchbohrt. Die Hypophyse wiegt ca. 0,5 g.

Die Adenohypophyse ist in drei Teile, die Pars infundibularis, die Pars distalis und die Pars intermedia aufgeteilt; die Neurohypophyse besteht aus einem proximalen Anteil, dem Infundibulum und aus dem distalen Hinterlappen.

Für das hier behandelte Thema ist von kausaler Bedeutung die Pars distalis oder Vorderlappen der Adenohypophyse als Produktionsstätte der adenohypophysären Hormone und damit auch als Produktionsstätte des Wuchshormones (somatotropes Hormon - STH oder human growth hormon - HGH).
Die Produktionsorte des STH und der anderen adenohypophysären Hormone sind verschieden färbbare Zellen, wobei STH beim Gesunden von den alpha 1-Zellen, die sich acidophil verhalten, produziert werden (50).
Weitere in der Adenohypophyse produzierte Hormone sind die gonadotropen Hormone (FSH und LH), das thyreotrope Hormon (TSH), das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) und das melanozytenstimulierende Hormon (MSH), die in basophilen Zellen produziert werden. Wie das STH wird das Prolaktin (29) in acidophilen Zellen produziert.

...

2. Das Wachstumshormon

2.1 Entwicklung und Chemie

1946 gelingt Li und Evans die Isolierung des kristallisierten Wachstumshormons (31), 1955 weisen Knobil und Greep die Speziesspezifität der Wuchshormone nach (30). 1959 wurde von Yalow und Berson (54) eine radioimmunologische Bestimmungsmethode des Insulins ausgearbeitet, von der sich 1963 die RIA-Bestimmung des STH als drittem Hormon ableiten ließ (18). 1969 - 1971 beschrieben Li und Dixon die vollständige Primärstruktur des STH und zwar als Proteohormon mit einer molaren Masse von 22.000, das aus einer Kette von 192 Aminosäuren mit zwei Disulfidbrücken besteht (32,33). 1971 gelingt denselben Autoren die synthetische Herstellung des Hormons.

Verschiedene Autoren stellten fest, daß das im Immunoassay darstellbare STH in Bestandteile unterschiedlicher molarer Masse bei der Gel-Filtration aufgeteilt werden kann (9, 19,20). Benker et alii beobachteten STH-Fraktionen mit einer molaren Masse von ca. 20.000 (little HGH), 40.000 (big HGH) und 100.000 (big big HGH) (2), wobei Anteile des little HGH 41 - 89 %, des big HGH 0 - 15 % und des big big HGH 6 - 47,5 % der totalen Immunoreaktivität bei der Gel-Filtration ergaben.

Die Plasmahalbwertszeit des STH beträgt 25 min (29). Insgesamt befinden sich in einer menschlichen Adenohypophyse 3 - 5 mg STH, was 3 % der Hypophysen-Aceton-Trockenpulvermenge entspricht (17).

Die beim gesunden Erwachsenen zu erwartenden Serumnormalwerte des STH betragen 50 - 230 pmol/l. Das entspricht 1 - 5 ng/ml.

...

Umrechnung der STH-SI-Einheiten:

1 ng/ml = 45,454 pmol/l

1 pmol/l = 0,022 ng/ml.

2.2 STH-Wirkungen

Die hervorstechendste Wirkung des Wachstumshormons ist natürlich die wachstumsfördernde, die es zum Teil allein, zum Teil als Synergist erreicht.
STH wirkt anabol, es fördert die Eiweißsynthese. Es ließ sich nachweisen, daß STH den Transport spezieller Aminosäuren in die Zellen fördert (30). Es bewirkt die Synthese der Übermittler-RNS und steigert die Zahl der Ribosomen und fördert ihre Aggregation zu Polysomen (47).
Eine synergistische Wirkung entsteht mit Insulin bei der Eiweißsynthese; Insulin fördert den Einbau von Aminosäuren in die Zellen auch allein, nach Hypophysektomie aber ohne Wachstumswirkung für den Organismus.
Auch das Schilddrüsenhormon fördert die Wachstumswirkung des STH.

Im Fettstoffwechsel bewirkt STH eine Lipolyse durch Hydrolyse der Triglyceride im Depotfett (38).
Im Versuch mit Ratten, bei denen die Epiphysenfugen immer offen bleiben, somit zeitlebens Wachstum durch STH bewirkt wird, wird kein Diabetes mellitus beobachtet. Beim Menschen jedoch bewirkt STH durch Herabsetzung der Insulinempfindlichkeit und durch Hemmung der Glukoseaufnahme in die Muskulatur und in das Fettgewebe zunächst bei vermehrter Zufuhr einen reversiblen "idiohypophysären" Diabetes mellitus, der bei weiterer Zufuhr von STH in einen permanenten metahypophysären Diabetes mellitus übergeht (23).
Natrium-, Kalium-, Phosphor- und Chlorid-Ausscheidung im Urin nehmen unter STH ab, die Calcium-Ausscheidung steigt an. Wasser wird retiniert. In den Serumelektrolyten kommt

...

meist die Phosphat-Retention durch ein erhöhtes Serumphosphat zum Ausdruck. Die alkalische Serumphosphatase steigt als Ausdruck der Osteoblasten-Aktivität infolge des durch STH geförderten enchondralen Knochenwachstums an. Zeitweise wurde als Test für die STH-Aktivität die Breite des Säulenknorpels am Übergang vom knöchernen zum knorpeligen Teil der Rippen gemessen (30).

2.3 Regulation der STH-Sekretion

Die STH-Ausschüttung wird durch multiple Faktoren beeinflußt. Eine Erhöhung der STH-Produktion erfolgt

1) ca. 15 - 30 min. nach einer ca. 50 %-igen Senkung des Blutzuckers, ausgelöst etwa durch Insulin oder Tolbutamid, nicht jedoch durch Alkohol (30)
2) durch Ausschüttung von Catecholaminen (16)
3) durch Aminosäuren, z.B. L-Arginin, Histidin, Lysin
4) durch Streßsituationen, z.B. Operationen, Fasten
5) in der Schlafphase III und IV (29)
6) durch Östrogene (49, 15)
7) durch den growth hormone releasing factor (GRF).

Eine Senkung des STH-Spiegels erfolgt durch Glukosezufuhr und durch GHRIH (growth hormone release inhibiting hormone), das im Hypothalamus im Nucleus arcuatus produziert wird und zusammen mit dem GRF im Hypophysenstil zur Hypophyse transportiert wird.
Durch Hypoglykämie induzierter STH-Anstieg wird durch Medroxiprogesteron unterdrückt (44).

...

3. Das Hypophysenadenom unter dem Aspekt der Akromegalie

3.1 Generelle Symptomatik der Hypophysenadenome

Verschiedene Symptome der Hypophysentumore können Patienten zum Arztbesuch veranlassen: Anzeichen einer totalen oder partiellen Hypophysenvorderlappeninsuffizienz und neurologische Symptome, die zu Wesensänderungen und Hirnnervenlähmungen führen können (5, 43).
Durch die Tumorausdehnung im Bereich des Chiasma optikum können Gesichtsfeldeinschränkungen auf die Sehnerven entstehen, die dann häufig als Erstsymptome zum Augenarzt führen. Die Häufigkeit und Form der Ausfälle sind aus der Abbildung 1 zu ersehen (aus 29) .

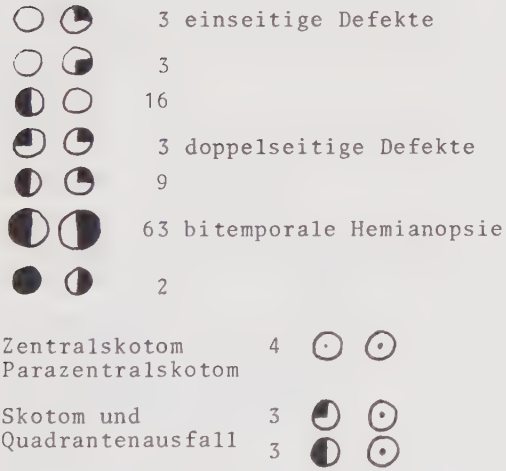


Abb.1. Gesichtsfeldausfälle bei 109 Patienten

...

Differentialdiagnostisch zu den gutartigen Hypophysentumoren sind Granulome, entzündliche Prozesse , Anlageanomalien, Traumata und Kraniopharyngiome in Betracht zu ziehen. Sehr selten wurden auch ektopische Lungenkarzinome gefunden, die STH produzierten. Die Tumorzellen der acidophilen Tumoren können mehrkernig sein, man findet Polymorphie und Entdifferenzierung, ein sarkomartiges Bild (30).

3.2 Ursache und Klinik der Akromegalie im Überblick

1886 benannte Pierre Marie das erste Mal das Krankheitsbild Akromegalie; 1900 führte Benda die Krankheit auf ein eosinophiles Hypophysenadenom zurück.
Heute weiß man, daß Akromegalie außer durch eosinophile Hypophysentumore auch durch Adenome vom Mischzelltyp (acidophil - chromophob) und durch rein chromophobe Adenome hervorgerufen werden kann.

Die klinischen Symptome der Akromegalie können aufgrund der vorgenannten Wirkungen des Wachstumshormons als Folgeerscheinungen der vermehrten STH-Produktion erklärt werden. Den Patienten fällt häufig, meist im Alter zwischen 20 und 40 Jahren, eine Vergrößerung der Hände und Füße, eine Vorwölbung der Stirn und des Unterkiefers sowie eine tiefere Stimme auf. Bei der weiteren Anamnese und Untersuchung werden häufig eine vermehrte Schweißneigung und Kopfschmerzen berichtet und vom Untersucher werden eine Vergröberung der Haut sowie eine Makroglossie bemerkt.
Häufig entwickelt sich im Krankheitsverlauf eine Struma, die Nebennierenrinde ist oft hyperplastisch. Bei ca. einem Drittel der Patienten wird eine Hyperprolaktinämie beobachtet (14). Bei rund 20 % der Patienten wird ein manifester Diabetes mellitus gefunden. Die Lebenserwartung verkürzen Hirndruck, Komplikationen des Diabetes mellitus und Herzkomplikationen (30, 53).

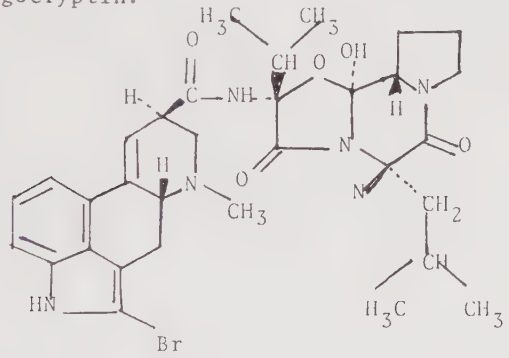
...

4. Bromocriptin

4.1 Chemie und Pharmakologie

Das Hauptziel dieser Arbeit ist die Verlaufsbeobachtung akromegaliekranker Patienten unter der Behandlung von Bromocriptin.

Chemisch handelt es sich bei Bromocriptin um ein Ergotaminderivat, es kann auch als Lysergsäureamid beschrieben werden. Der chemische Ausdruck ist 2-bromo-alpha-ergocryptin.



Die chemische Summenformel lautet $C_{32}H_{40}BrN_5O_5 \times CH_3SO_3H$.
Die molare Masse ist 750,71.
Die maximalen Plasmaspiegel werden bei oraler Gabe nach 1,4 Std. erreicht. Die Resorption wird mit 95 % angegeben, die Albumin-Bindung mit 89 - 96 %. Die Elimination erfolgt primär biliär, sodaß bei Niereninsuffizienz keine Kumulation befürchtet werden muß (42).
Akute Toxizität: LD 50 in mg/kg KG bei der Maus:
i.V.: 190 $\pm$ 9,3 ; p.o.: 2620 $\pm$ 604.
Bei der Ratte: i.V.: 72 $\pm$ 3,5; p.o.: > 2000.
bei Kaninchen: i.V.: 12,5 $\pm$ 3,6; p.o.: > 1000. (21)

...

4.2 Wirkungsmechanismus

Bromocriptin gehört pharmakologisch zu den langwirkenden Dopaminagonisten. Es hat also einen ähnlichen Wirkungsmechanismus wie Dopamin.
Dopamin ist im autonomen Nervensystem hauptsächlich ein Vorläufer von Norepinephrin; im zentralen Nervensystem ist es ein Neurotransmitter, speziell lokal wirksam im Hypothalamus, in der Hypophyse, im Korpus striatum und in medulären Bezirken (50). Daraus lassen sich die vielfältigen Einwirkungsmechanismen auf den Bewegungsapparat, auf das psychische Verhalten und auf endokrine Vorgänge durch Dopamin und dopaminähnlich wirkende Substanzen erkennen.
Bromocriptin und Dopamin haben sicher verschiedene Wirkrezeptoren. So entfaltet Bromocriptin ein viel geringeres Wirkungsspektrum auf Parkinsonsyndrome, es sind auch weniger psychische Veränderungen bekannt als bei Dopamin.

4.3 Klinische Wirkung

Bromocriptin wurde von Flückiger als ein Mittel entwikkelt, das ohne große Beeinflussung der Gefäße oder des Uterus den Prolaktinspiegel senkt (12, 13).
Prolaktin ist ein einkettiges Proteohormon ohne Kohlenhydratanteile mit der molaren Masse von 22.500 (26), es kommen jedoch auch höher molekulare Formen mit geringer biologischer Aktivität vor. Die Aminosäurensequenz ist zum Teil der des Somatotropins homolog. Die biologische Halbwertszeit liegt bei 30 min.
Der Serumspiegel liegt bei 3 - 16 ng/ml bei Männern und bei Frauen im prämenarchischen und postklimakterischen Alter. Um das 5 - 10-fach höhere Prolaktinwerte werden bei Frauen in der Schwangerschaft gefunden, stark erhöhte Werte findet man auch während der Stillphase und während der Pubertät.

Erhöhte Prolaktinspiegel hemmen bei beiden Geschlechtern die Sexualfunktionen durch Hemmung des positiven feed backs der Östrogene auf die LH-Funktion und führen damit zum Verlust der zyklischen Tätigkeit. LH wird kontinuierlich sezerniert, nicht mehr episodisch. Am Ovar hemmt Prolaktin die Wirkung exogener Gonadotropine, es hemmt die Progesteronbildung und beim Mann die Testosteronsekretion der Leydigzelle.
Daraus folgen bei Hyperprolaktinämie: Anovulation, primäre oder sekundäre Amenorrhoe, Impotenz, eventuell Galaktorrhoe (29, 30). Durch Prolaktininhibitingfactor (PIF) aus der Eminentia mediana des Hypothalamus erfolgt beim Gesunden eine konstant gleiche Hemmung der Prolaktinproduktion. Außerhalb des Prolaktinoms werden erhöhte Prolaktinwerte noch bei der Urämie gefunden (39).
In der Hemmung der Hyperprolaktinämie also lag die geplante Wirkung des Bromocriptin, wobei z.B. von Del Pozo zunächst die ausschließliche Wirkung auf Prolaktin betont wurde (8).

Kurze Zeit nach therapeutischer Anwendung von Bromocriptin wurde jedoch von mehreren Autoren über die senkende Wirkung von Bromocriptin auf den STH-Spiegel bei akromegalen Patienten berichtet (52, 48, 40).

...

Methodik

Die Verlaufsbeobachtung unserer 11 Patienten erstreckt sich über einen Zeitraum von bis zu 96 Monaten, der kürzeste Beobachtungszeitraum betrug acht Monate. Durchschnittlich ergab sich eine Beobachtungszeit von 65,45 Monaten oder 5 Jahren, 5 Monaten und 13,5 Tagen.
Durch den langen Beobachtungszeitraum ergibt sich die Schwierigkeit, daß die Verläufe unserer Patienten nicht immer durch exakt gleiche Tests verglichen werden konnten, daß auch während dieser Zeit nicht nur eine Therapiemethode angewandt werden konnte.
Die Beurteilung der Therapieerfolge soll durch Gegenüberstellung von gleichen Testmethoden vor und nach Therapieeintritt oder -änderung sowie durch Beurteilung klinischer Parameter erfolgen.

1. Bestimmung des Wachstumshormons

Die Bestimmung des STH erfolgte über die Messung im Radioimmunoassayverfahren. Hierbei können Mengen ab 0,03 ng mit guter Meßgenauigkeit bestimmt werden.

Die schematische Durchführung der Methode:
a) Inkubation für 24 Stunden bei 37 ^{o}C mit STH-Antiserum
b) Inkubation mit ausfällendem Antiserum für 1 Stunde bei 37 ^{o}C
c) Zentrifugieren bei Raumtemperatur (oder Mikrofiltration) und Messung des Niederschlages.

Beim STH-Immunoassayverfahren wird eine Verdünnung des unbekannten Serums auf mindestens 1 : 3 durchgeführt. Die Markierung des STH erfolgt durch ^{125}J.

...

2. Die durchgeführten Testmethoden

2.1 Tagesprofile

Bei allen 11 Patienten wurden STH-Tagesprofile durchgeführt. Teilweise wurden bei den Tagesprofilen auch die Prolaktin- und ACTH-Werte mitbestimmt. In der Regel erfolgte die Blutentnahme ab 8.00 Uhr morgens in vierstündigem Abstand bis 24.00 Uhr. Abweichungen von diesem Modus erfolgten durch zu bestimmten Zeiten anderswo durchgeführten Untersuchungen, die den Rhythmus veränderten.

2.2 TRH-Test

Ebenfalls bei allen 11 Patienten wurden TRH-Tests durchgeführt. Hierbei wurden den Patienten 200 ug TRH i.v. injiziert. Vor und 30 min. und 60 min. oder stattdessen vor und 20 min. nach TRH-Injektion wurde Serum zur Bestimmung von STH entnommen. Teilweise wurden ebenfalls Prolaktin- und STH-Werte bestimmt.

2.3 Insulinhypoglykämietest (IHT)

Die IHT wurden bei fünf Patienten durchgeführt. Hierbei wird durch einen Insulin induzierten Blutzuckerabfall eine STH-Ausschüttung bewirkt. Gleichzeitig kommt es normalerweise zur Ausschüttung anderer Streßhormone wie ACTH und Prolaktin.
Durch einen venösen Zugang wurde nach achtstündigem Fasten am Morgen nach Entnahme der Basalwerte 0,25 bis 0,30 E/kg Altinsulin injiziert. Anschließend wurde nach 20, 40, 60, 90, 120 min. Serum entnommen.
Hierbei steigt normalerweise STH stark an, es kann jedoch bei Akromegalie bei erhöhten Ausgangswerten der Anstieg ausbleiben.

...

2.4 Kombinationstest

Bei drei Patienten wurden Kombinationstests durchgeführt. Hierbei wurden die Testwerte nach Injektion von 0,1 Einheiten/kg Insulin und 200 ug TRH in viertelstündlichem Abstand gemessen. Im allgemeinen überwiegt dabei die hypoglykämische Wirkung auf das STH, sodaß eine dem IHT entsprechende Reaktion zu erwarten ist.

2.5 Glukosebelastungstest (GBT)

Bei einem Patienten wurden Glukosebelastungstests durchgeführt. Der Test wird nach achtstündigem Fasten mit 100 g Glukose durchgeführt. Nach Abnahme des Basalwertes vor der oralen Glukoseeinnahme erfolgen Blutentnahmen in 15 bis 20-minütigem Abstand, nach 1 Stunde in größeren Abständen bis zu einem 3-Stunden-Wert.
Durch den Blutzuckeranstieg erfolgt normalerweise eine deutliche Absenkung des STH unter 200 pmol/l. Bei Akromegalie ist jedoch keine Suppression zu erwarten.

2.6 L-Arginin-Test

Bei ebenfalls einem Patienten wurden L-Arginin-Tests durchgeführt. Der Test wurde mit 30 g Argininhydrochlorid (L-Arginin-HCl Ferring, L-Arginin-HCl Salvia) in Form einer 30-minütigen Infusion durchgeführt.
Normalerweise bewirkt L-Arginin über einen hypothalamischen Angriffspunkt einen deutlichen STH-Anstieg.

Sofern Pathologika zu beobachten waren, wurden bei diesen Tests auch die Werte für Prolaktin, ACTH, Blutzucker und TSH beurteilt.

...

3. Klinische Symptome

Weiter wurden für die Beurteilung der Therapieerfolge klinische Symptome und Untersuchungsergebnisse mitberücksichtigt. Hierbei ist z.B. bei Symptomen wie Kopfschmerz, Schwitzen, Unwohlsein natürlich stark die Subjektivität dieser Symptome zu berücksichtigen. Die Veränderung dieser Symptome zum Besseren oder Schlechteren stellt jedoch für die Patienten ein sehr wichtiges Maß des Erfolges dar.
Andere klinische Parameter, wie Veränderungen der Gesichtszüge, Veränderungen der Hand- und Fußgrößen, der Hautbeschaffenheit und der Behaarung sind vom Untersucher besser kontrollierbar. Aber auch hier gibt es keine sicheren objektiven Meßverfahren.
Klinische Untersuchungsergebnisse wie EKG's, Röntgenuntersuchungen, perimetrische Gesichtsfeldvermessungen und Laborergebnisse sind natürlich objektiv vergleichbar.
Sie wurden, soweit sie von Bedeutung sind, bei der Arbeit mitverwendet.

4. Patientengut

4.1 Ausschließlich mit Bromocriptin behandelte Patienten

C. M.-A., w., geb. 1942

Anamnese und Klinik:

Erster stationärer Aufenthalt 11/76.
Patientin klagt über Zunahme der Größe von Händen und Füßen (Schuhgröße 36 auf 38), verminderte Leistungsfähigkeit und morgens stark geschwollene Augenlider seit dem letzten Jahr.
Menarche mit 16 Jahren, unregelmäßige, starke Periode alle zwei bis drei Wochen, keine Kinder.

Befunde: Größe 163 cm, Gewicht 65 kg. Handvolumen re/li 400 ml. Hirsutismus I. Grades. Hand- und Fersenpolster. Struma diffusa (Halsumfang 36 cm). Eisenmangelanämie seit Ovarektomie li 1972 (Fe = 25 mg%). Chronisch zystische Mastopathie. Hyperphosphatämie (Serum-P = 1,66 mmol/l). Keine Anhaltspunkte für Diabetes mellitus.
Röntgen-Sella: Dorso-basal li fast 1/2 cm tiefer Sella-Tumor. Ventral li ebenfalls vergrößerte Sella ohne Knochendestruktion.
Perimetrie: Keine Gesichtsfeldeinschränkungen.

Therapie: Ab 2/77: 7,5 mg Bromocriptin.

11/77: Unter Bromocriptin Besserung des Allgemeinzustandes, verringerte Infektanfälligkeit. Handvolumen re/li 300 ml.
Sella-CT: Ballonierte Sellaloge, teils intrasellär liegender, teils extrasellärer, 15 mm Ø zystischer Tumor. Gestauter dritter Ventrikel.
Röntgen-Sella: Gegen 1976 unverändert.
Perimetrie: Keine Ausfälle.

...

Pl.-Cortisol: Deutlich erniedrigte Werte: 8.00 Uhr: 5,2 ug%, 16.00 Uhr: 3,7 ug%.
10/78: Ab 08/78: 15 mg Bromocriptin, zunächst verstärkt Kopfschmerzen.
Schädel-CT: Zunahme des Hydrocephalus internus.
Röntgen-Sella: Weitere Vergrößerung der Sella; Verdacht auf knöcherne Destruktion des Sellabodens.
Hyperphosphatämie gebessert (P = 1,25 mmol/l).
Deutlich erhöhtes Pl.-Cortisol (17,88 ug%).
09/79: Patientin reduzierte selbst auf 5 mg Bromocriptin. Die Schwellung der Hände und Füße sei zurückgegangen, der Abstand der Zahnkronen habe sich verringert. Da erneuter STH-Anstieg, wird Bromocriptin wieder auf 15 mg erhöht.
12/80: Unter 15 mg Bromocriptin guter AZ. Angedeutet vergröberte Gesichtszüge, Zunge normal groß. Gering vergrößerte Schilddrüse mit Konsistenzvermehrung im linken Schilddrüsenlappen.
Röntgen-Sella: Zu Voruntersuchungen unverändert.
Schädel-CT: Nicht charakteristisch für Hypophysenadenom. Weiter Normaldruckhydrocephalus.

Zusammenfassende Beurteilung der Tests (Tab. s. Ergebnisse)

STH-Werte

Unter 7,5 mg Bromocriptin keine ausreichende Supprimierung der STH-Werte. Der weitere krankheitsbedingte STH-Anstieg konnte jedoch durch 15 mg Bromocriptin gebremst werden.

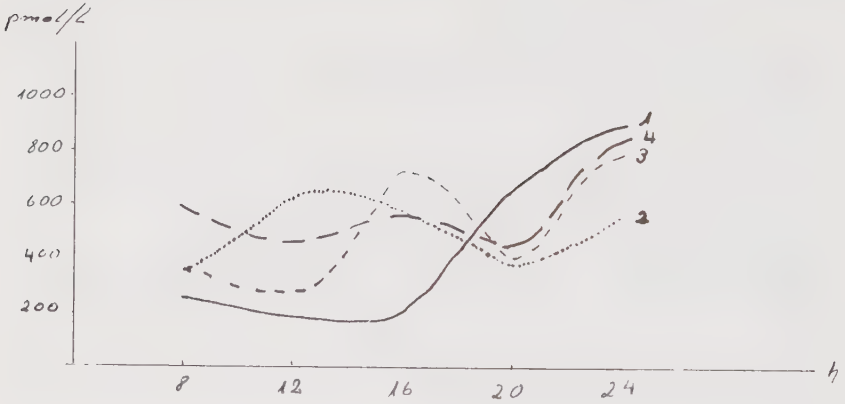
Prolaktin-Werte

Sowohl im Tagesprofil als auch in TRH-Tests bis zum zehnfachen erhöhte Werte; unter 5 bzw. 7,5 mg Bromocriptin deutliche Senkung, unter 15 mg Bromocriptin Normalisierung der Prolaktinwerte.

...

ACTH-Werte

Im Tagesprofil ohne Therapie erniedrigte Werte, unter 15 mg Bromocriptin-Werte im Normbereich. Im IHT ohne Therapie unternormale Werte, nach 45 min. Wert im Normbereich. Unter 7,5 mg Bromocriptin normaler Ausgangswert, absinkend.



Tagesprofile - STH-Werte

1 = 11/76 (ohne Therapie)
2 = 11/77 (unter 7,5 mg Bc)
3 = 11/77 (unter 7,5 mg Bc)
4 = 10/78 (unter 15 mg Bc)

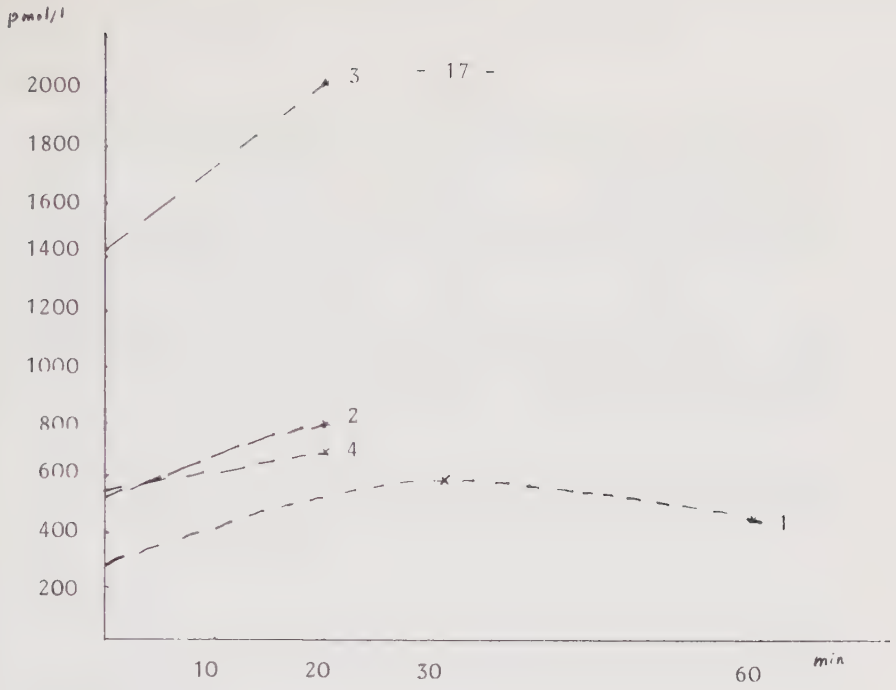
TRH-Tests - STH-Werte (s. S. 17)

1 = 11/76 (ohne Therapie)
2 = 05/77 (unter 7,5 mg Bc)
3 = 09/79 (unter 5 mg Bc)
4 = 12/80 (unter 15 mg Bc)

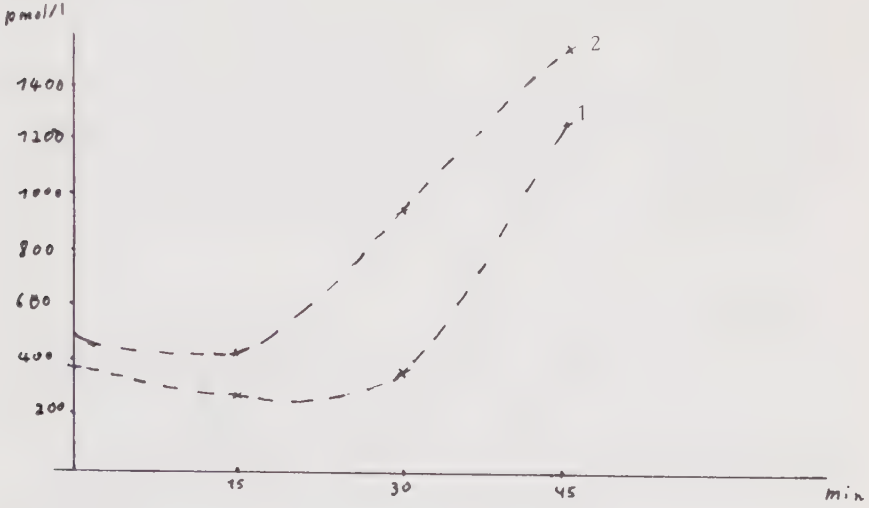
IHT - STH-Werte (s. S. 17)

1 = 11/76 (ohne Therapie)
2 = 11/77 (unter 7,5 mg Bc)

...



TRH-Tests



IHT-Tests

...

F.K., m., geb. 1943

Anamnese und Klinik

Erster stationärer Aufenthalt 04/75. Seit 5 Jahren Zunahme der Schuhgröße um zwei bis drei Nummern, Gewichtszunahme von 90 kg auf 114 kg. Starke Vergröberung der Gesichtszüge, sowie ein Leistungsknick und plötzliches Einschlafen (Pickwick-Syndrom). Seit ca. 1973 häufige Stirnkopfschmerzen. Drei- bis viermal Nykturie.

Befund: Starke Ruhedyspnoe; prätibiale Ödeme. Struma diffusa (HU 48 cm). Handvolumen re/li 650 : 600 ml. ASR re/li 250 : 290 msec. Carpaltunnelsyndrom rechts. Anosmie.
Herz: 2/6° leises Systolicum 2. ICR links, 2. HT gespalten (Vorhofseptum defekt).
EKG: Altersspezifischer Rechtstyp. Intraatriale Erregungsausbreitungsstörung.
Röntgen-Sella: Sellaloge vergrößert, keine Destruktion.

07/75: Weiter Carpaltunnelsyndrom; weiter Pickwicksyndrom; obstruktive Ventilationsstörungen. Gewicht 112 kg.
Röntgen-Sella: Sella noch mehr erweitert, keine Destruktion.
Perimetrie: Keine Gesichtsfeldausfälle im Perimeter.
ASR re/li 360 : 380 msec.

Therapie: 10 mg Bromocriptin.

11/75: Seit Einnahme von Bromocriptin subjektive Besserung der Pickwick-Symptomatik. ASR re/li 360 : 380 msec.
HU 47,5 cm, Gewicht 105 kg. Zunehmende HVL-Insuffizienz und Hypothyreose.
EKG: Rechtsherzbelastung, inkompletter Rechtsschenkelblock.

Therapie: 7,5 mg Bromocriptin; 0,1 mg Digoxin; Micoren.

...

Der Patient verstarb im Dezember 1975 bei extremer Hypertrophie und Hyperplasie des Herzens (Herzgewicht 820 g).

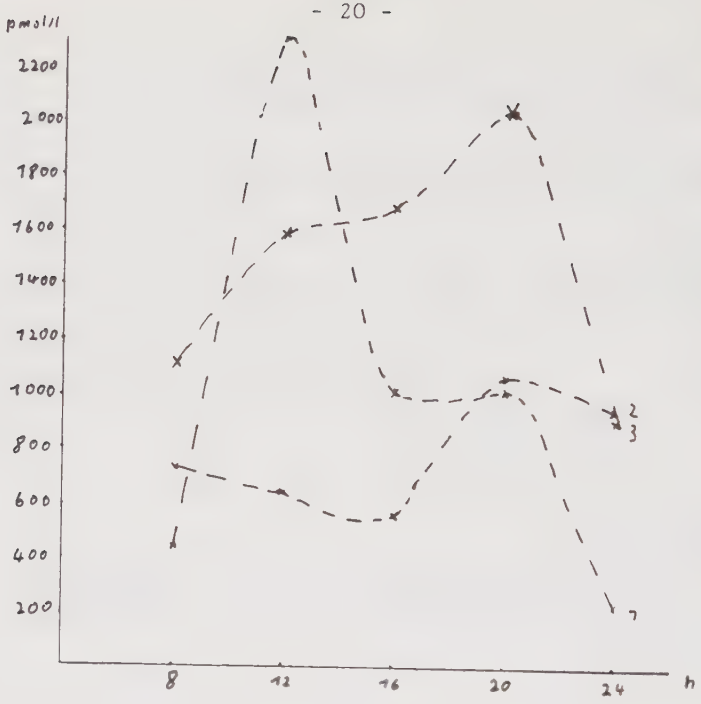
Zusammenfassende Beurteilung der Tests

STH-Werte

Zunächst erbrachte die Therapie mit 7,5 mg Bromocriptin im Tagesprofil etwas niedrigere Werte als unter Nuran, deutlich niedrigere als anschließend ohne Therapie. In den TRH-Tests erbrachte erst die Therapie mit 10 mg Bromocriptin eine größere Absenkung. Im IHT und im L-Arginin-Test auch unter Bromocriptin ansteigende Werte.

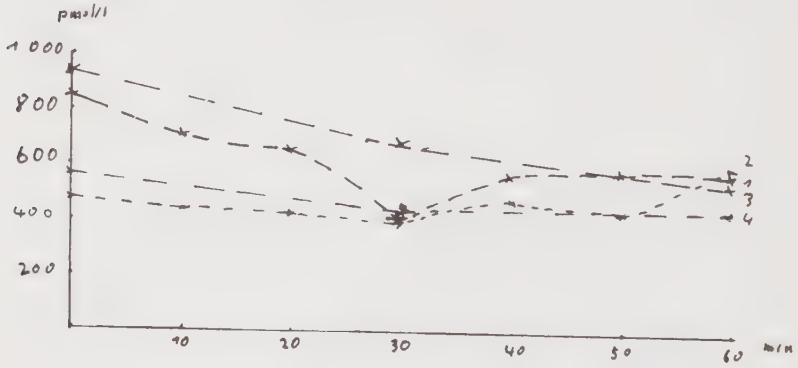
ACTH-Werte

Unter Nuran stark erniedrigte Werte. Unter 7,5 mg Bromocriptin stark erhöhte, ohne Therapie etwas niedrigere und unter 10 mg Bromocriptin weiter erniedrigte, aber noch deutlich erhöhte Werte.



Tagesprofile - STH-Werte

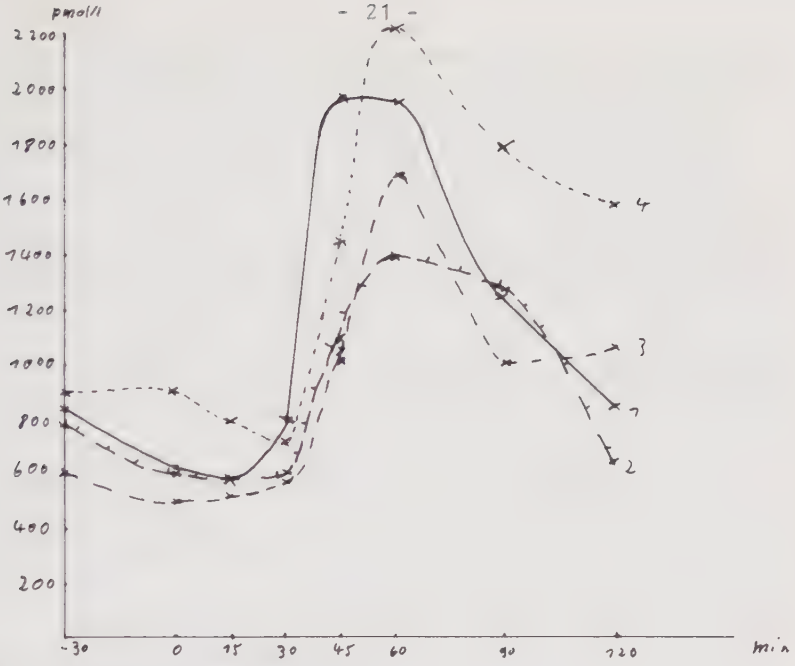
1 = 04/75 (ohne Therapie)
2 = 04/75 (unter 7,5 mg Bc)
3 = 07/75 (ohne Therapie)



TRH-Tests - STH-Werte

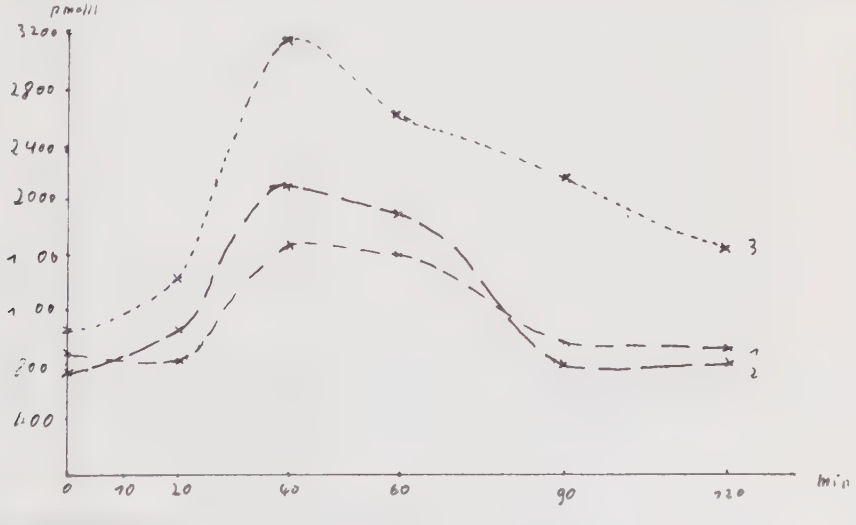
1 = 04/75 (ohne Therapie)
2 = 04/75 (unter 7,5 mg Bc)
3 = 07/75 (ohne Therapie)
4 = 09/75 (unter 10 mg Bc)

...



L-Arginin-Tests - STH-Werte

1 = 04/75 (unter Dm, ohne Bc)
2 = 04/75 (unter 7,5 mg Bc)
3 = 04/75 (unter Dm, + 7,5 mg Bc)
4 = 09/75 (unter 10 mg Bc)



IHT - STH-Werte

1 = 04/75 (ohne Bc, mit 12 mg Nuran)
2 = 07/75 (ohne Therapie)
3 = 09/75 (unter 10 mg Bc)

4.2 Patienten unter Bromocriptintherapie und einmaliger Operation

E.F., w., geb. 1921

Anamnese und Klinik:

Erster stationärer Aufenthalt 05/76. 1963 Totaloperation wegen eines Uterusmyoms. 1973 Resektion einer blanden Knotenstruma.
Seit ca. 2 Jahren seien die Hände (Handschuhgröße 6 1/2 auf 8 1/2) und die Füße (Schuhgröße 40 auf 42) größer geworden. In letzter Zeit Verbreiterung des Gesichts, zunehmende Stirnkopfschmerzen, vermehrte Müdigkeit, zunehmende Durchschlafstörungen, schlechtere Stimmung. Tieferwerden der Stimme. Carpaltunnelsyndrom beidseits. Gelegentliches ca. 10 - 15-minütiges Herzklopfen.

Befunde: Makroglossie, weit auseinanderstehende Zähne im Unterkiefer, Fersenpolster, euthyreotes Strumarezidiv (HU 39,5 cm; TSH: 1,8 uIE/ml, T_3 RIA: 138 ng/dl, T_4 RIA: 7,6 ug/dl). Handvolumen li/re 410 : 420 ml. ASR re/li 290 : 270 msec. Größe 170 cm, Gewicht 85 kg.
Herz: Mitralklappenprolaps mit paroxysmalen Tachykardien (Protosystolicum mit p.m. 4. ICR li, nach Gabe von Nitrolingual und im Stehen lauter). RR 155/95 mmHg.
Röntgen-Sella: Ausgeprägte Processus clinoides mit Verkalkung zum Fersenbein, Sella sonst o.B.
Laborwerte: subklinischer Diabetes mellitus (BZ im GBT bei 0 min. 82 mg%, nach 30 min. 170 mg% und nach 120 min. 130 mg%).
Da ACTH-Werte erniedrigt (s. Tests), Pl.-Cortisol mit 6,71 ug% um 12.00 Uhr im unteren Normbereich, besteht Verdacht auf beginnende Hypophysenvorderlappeninsuffizienz.
Hyperphosphatämie (P = 1,54 mmol/l)

Therapie: Ab 07/76 7,5 mg Bromocriptin; Euthyrox 100; bei Tachykardien Isoptin.

...

12/76: Nach anfänglicher Obstipation unter Bromocriptin jetzt Wohlbefinden.
11/77: Besserung der Einschlafstörungen, der Kopfschmerzen und Hyperhidrosis, Hände und Füße subjektiv gleich groß (Handvolumen re/li 500 : 450 ml). Gewicht: 87 kg.
Perimetrie: Keine Gesichtsfeldausfälle.
Sella-CT: Kein Hinweis für Raumforderung in der Sellaloge oder suprasellär.
EKG: Geringe Anzeichen einer Rechtsherzbelastung.
Leichte Besserung der Hyperphosphatämie (1,4 mmol/l).
Walnußgroßes Strumarezidiv re paramedian. Halsumfang 44 cm.

Therapie: Bromocriptin wird auf 12,5 mg erhöht.

02/78: Patientin fühlt sich unter 12,5 mg Bromocriptin subjektiv wohl.
05/78: Sella-Röntgen: unverändert normaler Befund.

Therapie: Bromocriptin wird auf 30 mg erhöht.

11/78: Die erhöhte Dosis wurde zwar gut vertragen, jedoch wurden die Finger dicker, und die STH-Werte waren weiter erhöht. Daher langsames Absetzen von Bromocriptin bis 30.11.1978.
01/79: Schädel-CT: Dringender Verdacht auf ein median bis paramedian re wachsendes, wahrscheinlich rein intrasellär gelegenes Adenom.
Angiographie: Kein direkter Adenomnachweis.
31/01/79: Mikrochirurgische Hypophysektomie über oronasalem Zugang. Postoperativ flüchtiger Diabetes insipidus. Knochenschmerzen. Besserung nach wenigen Tagen. Nach weiteren Tagen Abschwellen der Finger, Hände, Füße und periorbitalen Weichteilschwellung. Hyperphosphatämie weiter gebessert (P = 1,35 mmol/l).

Therapie: 2 x 12,5 mg Cortison Ciba; Euthyrox 100.

...

03/79: Schädel-CT: Kein Anhaltspunkt für Adenomrezidiv.
10/80: Einseitige Recurrensparese links, wohl durch Strumarezidiv. Subjektiv fühlt sich die Patientin wohl.
Schädel-CT: Keine Anzeichen für ein Adenomrezidiv.

Therapie: 125 ug L-Thyroxin; 12,5 mg Cortison Ciba.

09/81: Die Patientin klagt über vermehrtes Herzklopfen und gelegentliche Kopfschmerzen. RR 140/95 mmHg.
Im TRH-Test ist das TSH erhöht (4,15 uIE/ml; T_3 = 122 mg/dl und T_4 = 8,2 ug/dl im Normbereich).

Zusammenfassende Beurteilung der Tests

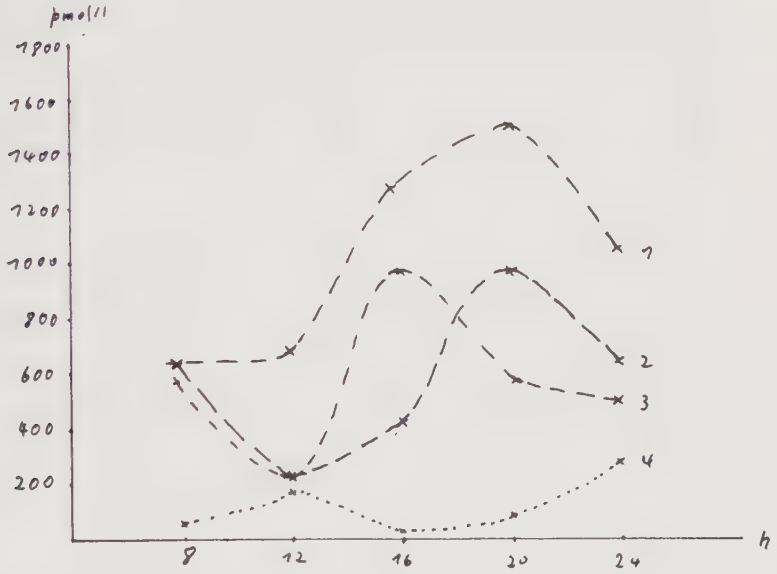
STH-Werte
Deutliche Senkung der STH-Werte unter 7,5 mg Bromocriptin im Tagesprofil und im TRH-Test. Unter 12,5 mg bzw. 30 mg Bromocriptin im Komb.-Test normale Ausgangswerte, jedoch übermäßig stimulierbar. Beim präoperativen Absetzen war im Komb.-Test die deutliche supprimierende Wirkung von Bromocriptin retrospektiv feststellbar. Da trotz Bromocriptin erhöhte Werte vorlagen, war die Operation notwendig. Hierbei waren die STH-Werte postoperativ ohne weitere Therapie bis auf einen leichten Anstieg nach zwei Jahren normalisiert.

Prolaktin-Werte
Unter 7,5 mg Bromocriptin im Tagesprofil und TRH-Test nahezu normale Werte, ohne Bromocriptin massiv erhöhte Prolaktinwerte. Im TRH-Test postoperativ weitere Absenkung. Im Komb.-Test unter 30 mg Bromocriptin stärkste Absenkung, postoperativ vermehrte Stimulierbarkeit.

...

ACTH-Werte

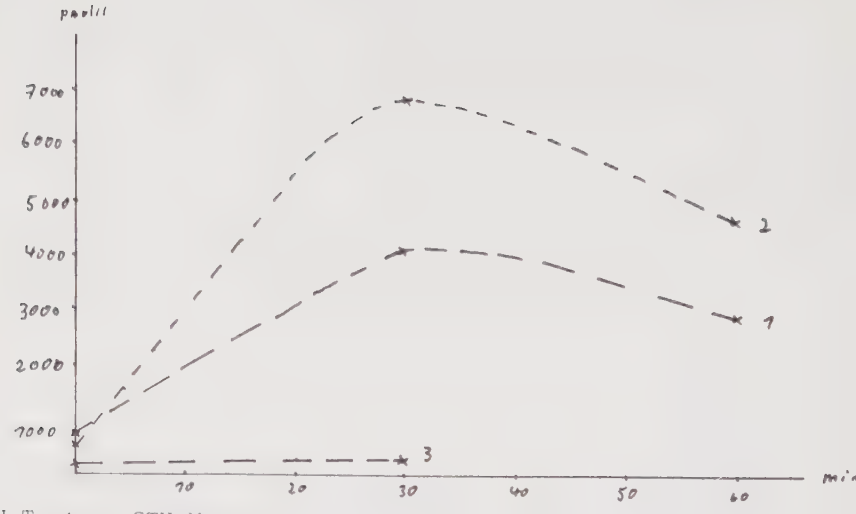
Im Tagesprofil bei 12.00 und 20.00 Uhr Unternorm-, sonst Normalwerte ohne Therapie. Unter 7,5 mg Bromocriptin und postoperativ Normalwerte. Im Komb.-Test ohne Nachtherapie normales Verhalten der ACTH-Werte.



Tagesprofile - STH-Test

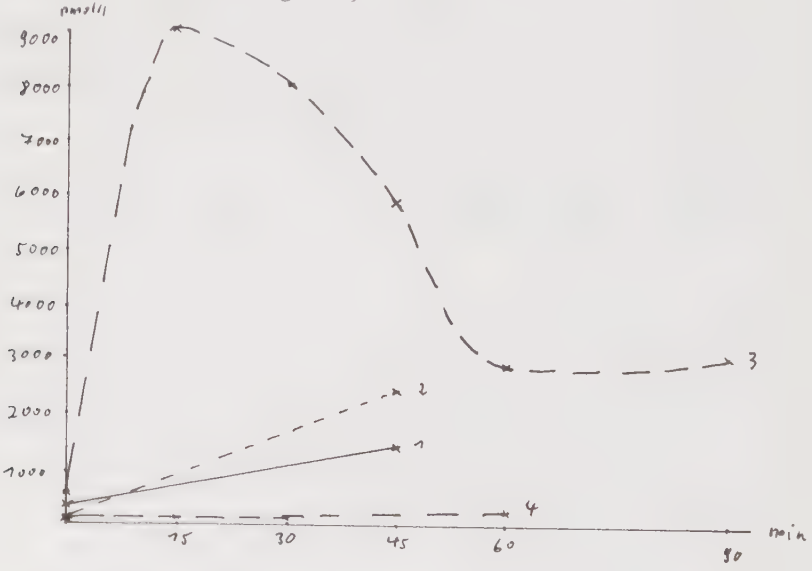
1 = 05/76 (ohne Therapie)
2 = 11/77 (unter 7,5 mg Bc)
3 = 12/77 (ohne Therapie)
4 = 02/79 (post-op.)

...



TRH-Tests - STH-Werte

1 = 06/76 (ohne Therapie)
2 = 11/77 (unter 7,5 mg Bc)
3 = 09/81 (post-op.)



Komb.-Tests - STH-Werte

1 = 05/78 (unter 12,5 mg Bc)
2 = 07/78 (unter 30 mg Bc)
3 = 01/79 (ohne Therapie)
4 = 01/79 (post-op., ohne Bc

...

E.W., w., geb. 1941

Anamnese und Klinik

Erster stationärer Aufenthalt 06/76: Patientin habe schon immer eine tiefe Stimme. Seit langer Zeit Hyperhidrosis. Seit 4 Wochen linksseitige ziehende Schläfenkopfschmerzen. Sie habe schon immer Hirsutismus gehabt. Leistungsfähigkeit ist nicht eingeschränkt. Dem Hausarzt fiel die Vergröberung der Gesichtszüge auf.
Menarche mit 16 Jahren, Periode regelmäßig, 28/5 Tage.
1 Kind.

Befunde: Vergröberte Gesichtszüge, angedeutete Makroglossie. Verstärkte Behaarung der Unterarme. Weiche, rechts betonte Struma mit walnußgroßem Knoten rechts. Größe 177 cm. Gewicht 72 kg. Pl.-Cortisol mit 3,37 ug% bei 8.00 Uhr und 1,48 ug% bei 16.00 Uhr erniedrigt, sekundäre Nebnnierenin suffizienz. TSH-Anstieg im TRH-Test ungenügend (Ausgangswert 1,85 uE/ml, nach 30 min. 2,05 uE/ml). Hyperphosphatämie (P = 1,50 mmol/l).

08/76: Röntgen-Sella: Ausgeprägter, besonders rechtsseitiger Hypophysentumor ohne eindeutige knöcherne Destruktion.
Perimetrie: Keine Gesichtsfeldausfälle.

Therapie: 7,5 mg Bromocriptin.

05/77: Die Patientin klagt über nachlassende Leistungsfähigkeit, jedoch hätten sich die Kopfschmerzen gebessert.
Röntgen-Sella: Geringfügige Größenzunahme der Reklination des Dorsum sellae. Destruktion nicht erkennbar.
EKG: Steiltyp, keine Pathologika.
ASR: re/li 280 msec. Weiter Hyperphosphatämie
(P = 1,45 mmol/l).

...

Therapie: 7,5 mg Bromocriptin; 25 mg Cortison; 50 µg Euthyrox.

02/78: Unter jetzt 10 mg Bromocriptin wieder gute Leistungsfähigkeit, weitere Besserung der Kopfschmerzen. Geringere Hyperphosphatämie (P = 1,25 mmol/l).

Therapie: Bis 06/78 wird Bromocriptin auf 40 mg erhöht.

08/78: Die Patientin fühlt sich unter 40 mg Bromocriptin subjektiv wohl. Die Finger seien schmaler geworden. Sie habe keine Kopfschmerzen mehr.
Schädel-CT: 16 mm großer, teils suprasellär wachsender Hypophysentumor.

Therapie: Da STH-Werte weiter zu hoch sind, wird Bromocriptin abgesetzt.

01/79: Erneute Verstärkung der Hyperphosphatämie (P = 1,50 mmol/l).
05/02/79: Selektive transethmoidale Hypophysenextirpation unter Belassung des Hinterlappens. Pathologisch ergibt sich ein eosinophiles Adenom.
Zunächst ergeben sich keine Komplikationen, anfangs deutlicher Rückgang der Weichteilschwellung.

Therapie postoperativ: 25 mg Cortison Ciba; 100 L-Thyroxin.

03/79: Die Patientin klagt über häufige Müdigkeit, gelegentliche Schweißausbrüche. Leichte Hyperphosphatämie (P = 1,3 mmol/l).
04/79: Schädel-CT: Ohne Kontrastmittel (von der Patientin abgelehnt): Verdacht auf parasellären basalen Resttumor.
11/79: Zunehmende Müdigkeit, häufige frontale Kopfschmerzen. Weiter regelmäßige Menses, häufige Schweißausbrüche.
Perimetrie: Keine Gesichtsfeldeinschränkungen.

...

08/80: Jetzt Anzeichen der Kardiomyopathie (ASH), bicuspidale Aortenklappe. Substitutionsbedürftige HVL-Insuffizienz. T_3 RIA = 175 ng/dl, T_4 RIA = 14,5 ug/dl (normal hoch).
02/81: Vermehrte Müdigkeit, Oberbauchbeschwerden.
Schädel-CT: Kein sicherer Anhalt für Rezidiv oder Rezidivtumor. Da aber STH-Werte wieder ansteigen,

Therapie: 12,5 mg Bromocriptin; 100 ug L-Thyroxin; 37,5 mg Cortison; 1/2 Tabl. Astonin H; 1000 mg Tagamet.

07/81: Röntgenologisch verifiziertes Ulcus ventriculi. Deshalb kurzfristige Absetzung von Bromocriptin.
09/81: Verdacht auf disseminierte Autonomie der Struma: T_3 RIA = 195 ng/dl, T_4 RIA = 13,6 ug/dl (obere Norm). TBG: 23,8 mg/l.

Therapie: 20 mg Bromocriptin; 75 ug L-Thyroxin; 37,5 mg Cortison Ciba; 1/2 Tabl. Astonin H; Tagamet in verminderter Dosierung.

01:82: Die Patientin gibt zunehmende Aggressivität seit der Operation an. Wieder zunehmende Kopfschmerzen.
03/82: Schilddrüsenszintigramm: Verdacht auf autonomen Knoten rechts.

Zusammenfassende Beurteilung der Tests

STH-Werte
Unter 7,5 mg Bromocriptin im Tagesprofil keine, im TRH-Test nur geringfügige Supprimierung. Auch unter 12,5 mg bzw. 20 mg Bromocriptin im TRH-Test krankheitsbedingt ansteigende Werte. Postoperativ im Tagesprofil, TRH-Test und Komb.-Test deutlich niedrigere Werte, aber immer noch erhöht. Daher weitere Therapie mit Bromocriptin, die jedoch auch unter ansteigender Dosierung keine völlige Normalisierung erreicht.

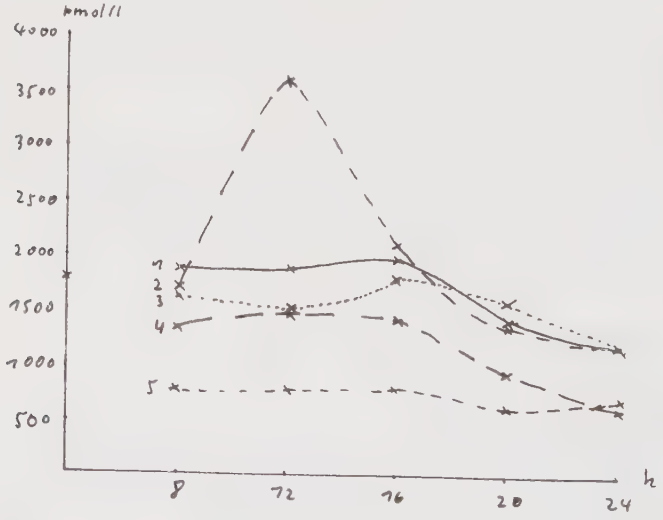
...

Prolaktin-Werte

In den Tagesprofilen ohne Therapie ca. zweifach erhöhte Werte, unter 7,5 mg und 10 mg Bromocriptin normale Werte; postoperativ ohne Bromocriptin wieder ca. zweifach erhöhte Werte. In den TRH-Tests unter Bromocriptin zwar niedrigere Werte, aber keine völlige Normalisierung. In den Komb.-Tests unter 12,5 mg Bromocriptin ist der Ausgangswert nicht erhöht, es erfolgt eine kräftige Stimulation. Ohne Therapie insgesamt höhere Werte, weniger Stimulation. Postoperativ leichte Stimulation, alle Werte im Normbereich.

ACTH-Werte

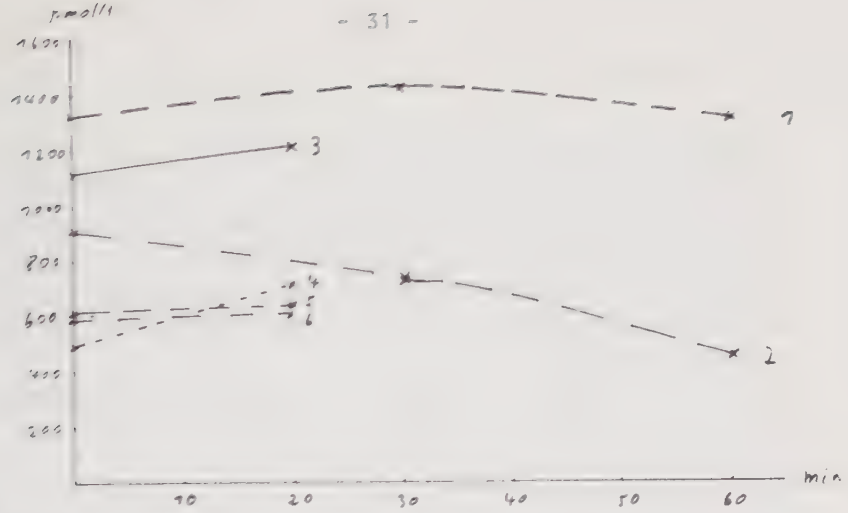
In den Tagesprofilen ein erhöhter Wert bei 20.00 Uhr, die übrigen Werte im unteren Normbereich unter 7,5 mg bzw. 10 mg Bromocriptin. Bei den Komb.-Tests unter 12,5 mg normaler Ausgangswert, starke Supprimierung, ohne Therapie leichte Supprimierung, alle Werte im Normbereich.



Tagesprofile - STH-Werte

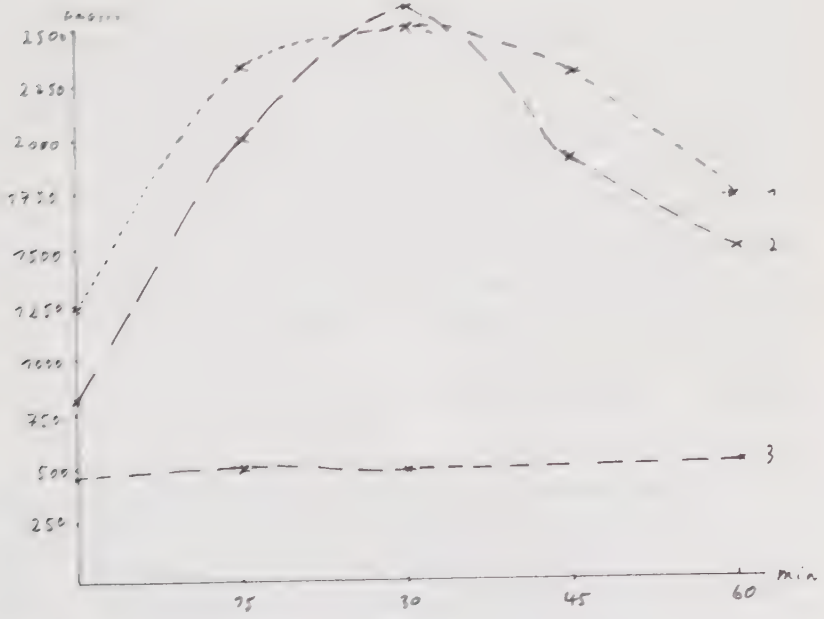
1 = 08/76 (ohne Therapie)
2 = 06/77 (unter 7,5 mg Bc)
3 = 02/78 (unter 10 mg Bc)
4 = 01/79 (ohne Therapie)
5 = 02/79 (post-op.)

...



TRH-Tests - STH-Werte

1 = 08/76 (ohne Therapie
2 = 06/77 (unter 7,5 mg Bc)
3 = 08/78 (unter 20 mg Bc)
4 = 02/79 (post-op.)
5 = 09/81 (post-op. + 15 mg Bc)
6 = 01/82 (unter 20 mg Bc)



Komb.-Tests - STH-Werte

1 = 02/78 (unter 12,5mg Bc)
2 = 01/79 (ohne Therapie)
3 = 04/79 (post-op.)

...

E.T., w., geb. 1943

Anamnese und Klinik

Erster stationärer Aufenthalt 07/75. Seit 1966 bei einer Schwangerschaft (2 Kinder) seien akromegale Beschwerden aufgetreten: Wachstum von Händen und Füßen, seit ca. zwei Jahren periorbitale und okzipitale Kopfschmerzen. Seit ca. 1974 häufiges Kratzen im Hals. Seit einigen Jahren vermehrtes Schwitzen.
1966 und 1970 hatte sie Hepatitis. 1970 rheumatoide Arthritis. Im Herbst 1974 Tubenligatur. Seit längerer Zeit sekundäre Amenorrhoe.

Befunde: Größe 174 cm, Gewicht 69 kg. ASR re/li 395 : 355 msec. (verlängert). RR 110/80 mmHg. Vergrößerte Hände und Füße. Etwas auseinandergerückte Zähne im Oberkiefer. Unauffällige Behaarung. Struma diffusa (HU 36/38 cm) mit sekundärer Hypothyreose (T_4 = 7,4 ug/ml, freies T_4 = 6,3 ng%, TSH = 0,23 ng/ml). Subklinischer Diabetes mellitus (BZ im GBT: nüchtern 69, nach 30 min. 154, nach 120 min. 184 mg%). Leichte Hyperphosphatämie (P = 1,22 mmol/l). Pl.-Cortisol im Normbereich: um 13.00 Uhr: 10,43 ug%.
EKG: Unauffälliger Kurvenverlauf.
Perimetrie: Keine Gesichtsfeldausfälle.
Röntgen-Schädel: Geringe Hyperostosis frontalis interna mit deutlicher Vergrößerung und Exkavation der Sella mit fingerförmiger Einstülpung des Sellabodens.

Therapie: 7,5 mg Bromocriptin und 100 ug L-Thyroxin.

10/75: Die ersten zehn Tage unter Bromocriptin vermehrte Kopfschmerzen und Schwindel, danach Besserung der Beschwerden. Keine Größenzunahme bemerkt. HU: 37/38 cm. ASR re/li: 340 : 320 msec.
EKG: Zeichen einer leichten Rechtsherzbelastung.
01/76: Subjektives Wohlbefinden, jedoch häufiger müde als früher. Morgens häufig geschwollene Augenlider.

...

Therapie: 1 Tabl. Amphodyn ret. Weiter 7,5 mg Bromocriptin.

23/09/76: Transsphenoidale Entfernung eines eosinophilen Hypophysenadenoms.
02/77: Postoperativ keine Beschwerden mehr. Patientin ist schlanker geworden, weniger Schweißneigung. Postoperativ hat sie zweimal Periode gehabt (42 Tage Periode). ASR immer noch verlängert: re/li 405 : 370 msec.

Therapie: 50 ug Thyroxin; kein Bromocriptin.

06/77: T_4 = 4,8 ug/ml. Weiter Struma. Nur noch sehr geringe Hyperphosphatämie (P = 1,2 mmol/l). Erneutes Ansteigen der STH-Werte.

Therapie: 7,5 mg Bromocriptin; 100 ug Thyroxin; 12,5 mg Cortison Ciba.

12/77: Regelmäßige 30-tägige Periode. Starke Müdigkeit und orthostatische Beschwerden seit Bromocriptin. Daher wird Bromocriptin abgesetzt.
04/78: Subjektives Wohlbefinden der Patientin. Keine Kopfschmerzen, keine Hyperhidrosis mehr.
01/79: Die Patientin wird notfallmäßig mit extremen Kopfschmerzen, später somnolent, eingewiesen. Aus dem Verlauf ergibt sich ein Apoplex eines Hypophysenadenomrezidivs. Vorübergehend besteht eine Abducensparese und eine partielle Occulomotoriusparese.

Therapie: 25 mg Cortison Ciba.

03/79: Deutlicher Rückgang der Weichteilschwellungen im Gesicht, bei den Händen und Füßen.
12/79: Schädel-CT: Verdacht auf Adenomrezidiv.
08/80: Jetzt deutliche Besserung der klinischen akromegalen Symptome. Schilddrüse nicht tastbar vergrößert.

...

TSH im TRH-Test nicht ausreichend stimulierbar (unter 0,78 uU/ml bei 0 min., 1,63 uU/ml bei 30 min.). Cortisol erniedrigt; 8.00 Uhr: 8,5 ug%; 16.00 Uhr: 4,2 ug% und 24.00 Uhr: 1,03 ug%. Es besteht eine partielle Hypophysenvorderlappeninsuffizienz.
Schädel-CT: Deutlich erweitertes Sellalumen. Rest- bzw. Rezidivtumor nicht sicher auszuschließen. Prolaktin erneut erhöht.

Therapie: 2,5 mg Bromocriptin; 25 mg Cortison Ciba und 100 ug L-Thyroxin.

10/80: Multiple Arthralgien unklarer Genese. Sonst unverändert.

Therapie: Zusätzlich Felden 3 x 1 Tabl.

11/81: Unveränderte Arthralgien. BSG 25 : 58

Therapie: Voltaren 3 x 1 Tabl.

01/82: Sofortige Besserung der Arthralgien und der in letzter Zeit wieder zunehmenden Kopfschmerzen nach Absetzen von Bromocriptin Anfang Januar 1982.

Zusammenfassende Beurteilung der Tests

STH-Werte
Unter 7,5 mg Bromocriptin erfolgte eine deutliche Senkung der extrem hohen STH-Werte, jedoch war im TRH-Test eine vermehrte Stimulierbarkeit festzustellen. Die Absenkung durch Bromocriptin war auch bei weitem nicht ausreichend. Die deshalb durchgeführte Operation bewirkte ein weiteres Absinken der STH-Werte in sämtlichen Testverfahren, jedoch immer noch erhöhte Werte. Postapoplektisch ergaben sich sehr niedrige STH-Werte.

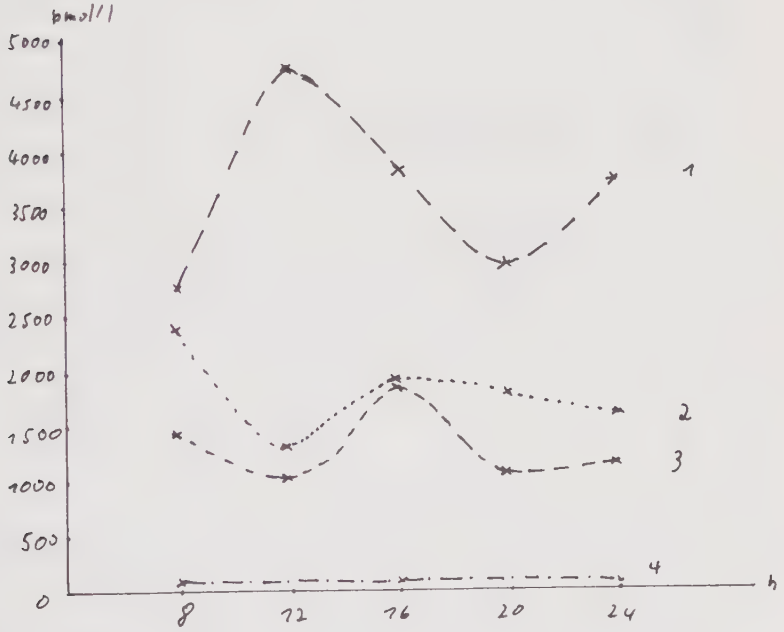
...

Prolaktin-Werte

Postoperativ und postapoplektisch normale bis leicht erhöhte Werte, unter 2,5 mg Bromocriptin sehr niedrige Werte, nach erneutem Absetzen wieder leichter Anstieg.

ACTH-Werte

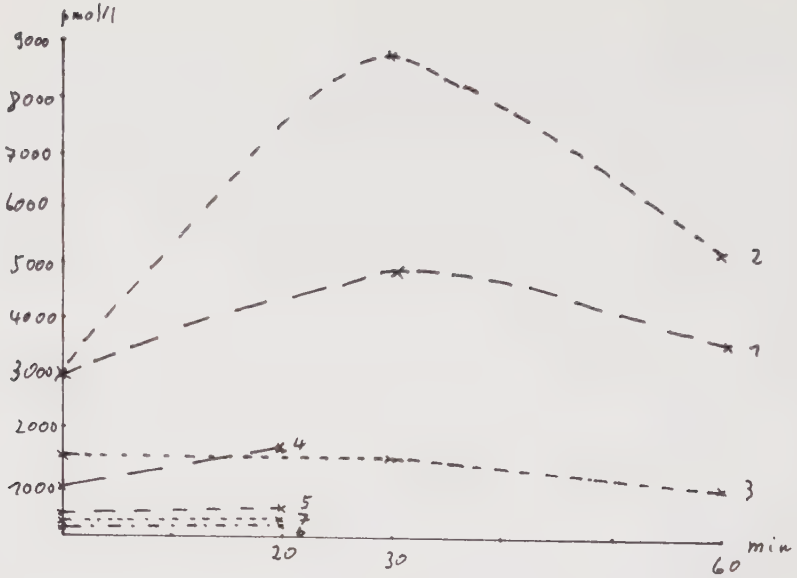
Postoperativ erniedrigte Werte, postapoplektisch Werte im unteren Normbereich.



Tagesprofile - STH-Werte

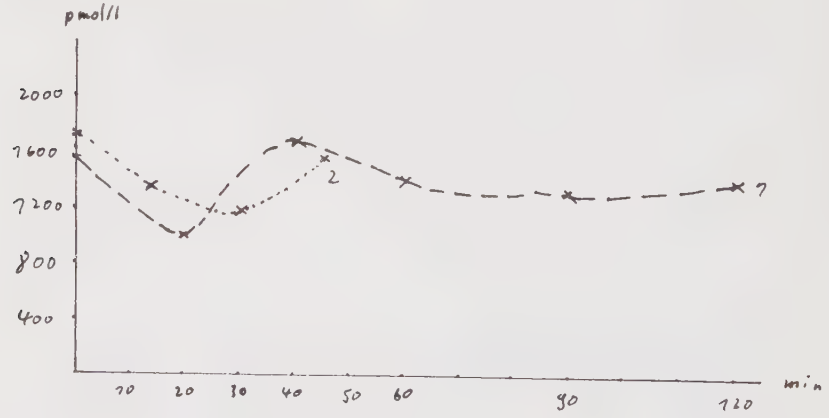
1 = 07/75 (ohne Therapie)
2 = 10/75 (unter 7,5 mg Bc)
3 = 06/77 (post-op.)
4 = 08/80 (post-apopl.)

...



TRH-Tests - STH-Werte

1 = 07/75 (ohne Therapie)
2 = 10/75 (unter 7,5 mg Bc)
3 = 06/77 (post-op.)
4 = 09/78 (post-op.)
5 = 04/80 (post-apopl.)
6 = 11/81 (unter 2,5 mg Bc)
7 = 01/82 (ohne Therapie)



ITT- STH-Werte

1 = 07/75 (ohne Therapie)
2 = 06/77 (post-op.)

...

4.3 Patienten unter Bromocriptin-Behandlung und nach zweimaliger Operation

K.B., m., geb. 1946

Anamnese und Klinik

Erster stationärer Aufenthalt 03/75. Normales Größenwachstum des Patienten während der Schule. Von 1968 bis 1975 Zunahme der Schuhgröße von 43 auf 45. Vergrößerung der Hände und der Nase. Gelegentliche Stirnkopfschmerzen. Vermehrte Reizbarkeit. Seit einem Jahr impotent. Keine Sehstörungen, keine Veränderung der Behaarung.

Befunde: Größe 183 cm, Gewicht 95 kg. Handvolumen re/li 575 ml. Makroglossie. Akne conglobata. Weiche diffuse Struma (HU 40,5 cm). Thyroxin 10 ug%, T_3-Test = 19 %, d.h. Bindungskapazität der Serumproteine für SD-Hormone leicht vermindert. Blutzuckerwerte im Normbereich. ASR re/li 280 : 320 msec.
Röntgen-Sella: Vorwiegend linksseitige Erweiterung der Sella. Hyperostosis frontalis. Hypophyse vergrößert (20 - 8 mm). Hyperphosphatämie (P = 1,5 mmol/l). Pl.-Cortisol im Normbereich (8.00 Uhr: 12,1 ug%, 22.00 Uhr 6,5 ug%).

Therapie: Transsphenoidale Resektion eines eosinophilen Hypophysenadenoms 06/75.

01/76: Subjektiv seit der Operation keine Veränderungen. Schuh- und Handschuhgröße unverändert. Keine Sehstörungen, Kopfschmerzen, Veränderung der Körperbehaarung. Struma unverändert (HU 41 cm). Weiter vergrößerte Zunge und Nase. Gewicht 86 kg.
Perimetrie: Weiter keine Gesichtsfeldeinschränkung.

...

Röntgen-Sella: Unveränderter Befund zu präoperativ. Noch normal große Testes (2,5 cm), Oligozoospermie I. Grades, Teratospermie. Hyperphosphatämie zunehmend (P = 1,66 mmol/l).

Therapie: Ab 04/76 15 mg Bromocriptin, ab 03/77 20 mg.

09/77: Zunächst trat unter Bromocriptin vermehrte Kälteempfindlichkeit auf, besonders an Händen und Füßen, sowie ein "inneres Zittern" - Nervosität. ASR re/li 290 : 300 msec. Normalisierung des Serumphosphors (P = 1,05 mmol/l).
Röntgen-Sella: Sellagröße unverändert.
07/78: Klinisch unveränderte akromegale Symptome; da STH-Werte wieder ansteigen,

Therapie: 30 mg Bromocriptin.

09/78: Schädel-CT: Links intra- und parasellär wachsender Resttumor eines Hypophysenadenoms.
02/79: Schädel-CT: Keine Befundänderung.

Therapie: Ab 03/79 60 mg Bromocriptin.

05/79: Unter 60 mg Bromocriptin trat starke Kälteempfindlichkeit und vermehrtes Durstgefühl auf. Daher nahm der Patient zuletzt nur noch 5 mg Bromocriptin.
Pneumenzephalographie: Links deutlich asymmetrisch exkavierte Sella.
01/82: Erneute transsphenoidale Operation eines eosinophilen Hypophysenadenomrezidivs.
03/82: Deutliche Entschwellung der Weichteile, weniger Schwitzneigung, psychisches Wohlbefinden, Normalisierung der Potenz.

...

Zusammenfassende Beurteilung der Tests

STH-Werte

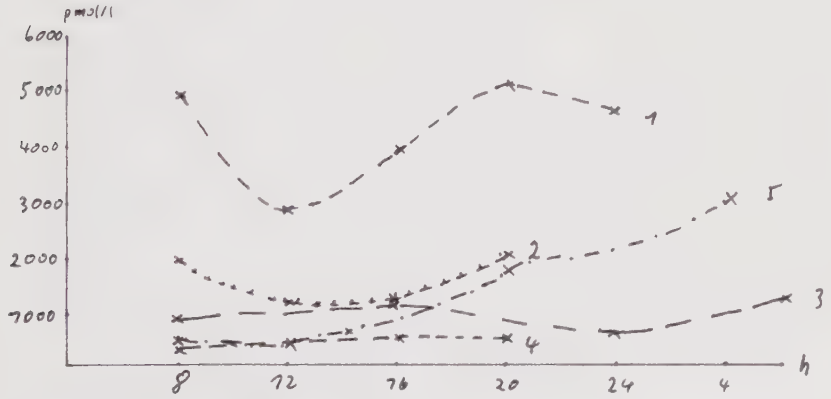
Bei stark erhöhten STH-Ausgangswerten bewirkte die erste Operation eine deutliche Senkung, die jedoch noch nicht ausreichte. Die zusätzliche Therapie mit Bromocriptin mit bis zu 60 mg erbrachte nur eine unvollständige Senkung der STH-Werte. Eine Normalisierung der STH-Werte erfolgte nach der zweiten Operation.

Prolaktin-Werte

Die Prolaktin-Werte waren in den TRH-Tests und Komb.-Tests nach Bromocriptin und Operation sehr niedrig. Es war eine geringe Stimulation im TRH-Test nach der zweiten Operation und im Komb.-Test unter 30 mg Bromocriptin möglich.

ACTH-Werte

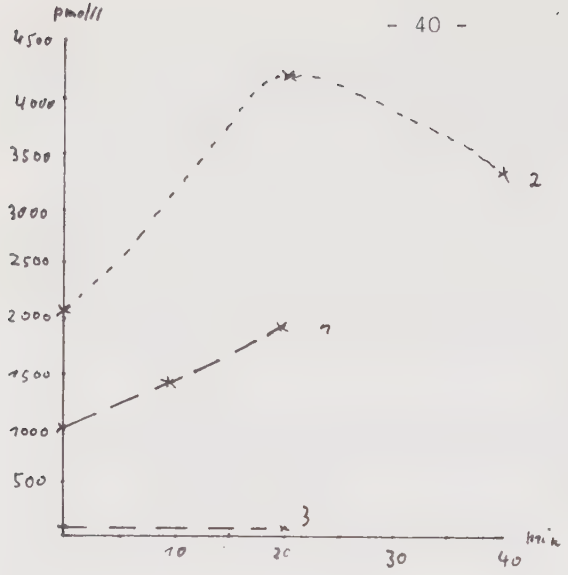
Im TRH-Test nach der ersten Operation bei niedrigem Ausgangswert leichte Senkung nach 20 min. Im Komb.-Test unter 30 mg Bromocriptin extrem niedrige Werte, unter 60 mg im Normbereich.



Tagesprofile - STH-Werte

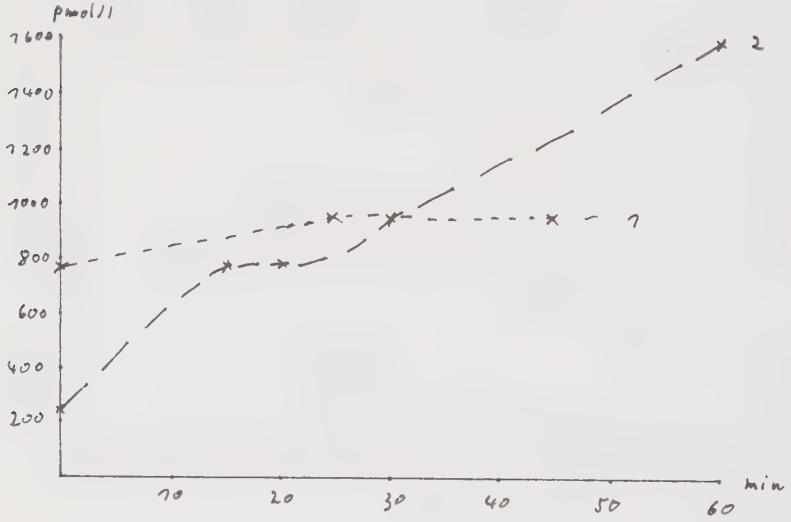
1 = 03/75 (ohne Therapie)
2 = 11/75 (post-op.)
3 = 01/76 (post-op.)
4 = 09/77 (unter 20 mg Bc)
5 = 09/77 (unter 20 mg Bc)

...



TRH-Tests - STH-Werte

1 = 01/76 (post-op.)
2 = 09/77 (3 Tage nach 20 mg Bc)
3 = 03/82 (nach 2. OP)



Komb.-Tests - STH-Werte

1 = 07/78 (unter 30 mg Bc)
2 = 03/79 (unter 60 mg Bc)

...

K.M., w., geb. 1945

Anamnese und Klinik

Erster stationärer Aufenthalt 08/75. Seit 1971 bemerkte die Patientin eine Vergrößerung der Hände und Füße (um ca. 1 1/2 Schuhnummern), eine Vergröberung der Gesichtszüge, vor allem der Nase. Weiter beklagte sie eine intensive Hyperhidrosis.
12/08/75: Durch eine transsphenoidale Operation wurde ein in die Keilbeinhöhle durchgebrochenes chromophobes Hypophysenadenom entfernt.
11/76: Weiter akromegale Symptomatik: Grobe Gesichtszüge, oben und unten auseinandergerückte Schneidezähne, Makroglossie.

Befunde: Größe 166 cm, Gewicht 84 kg. Hyperphosphatämie (P = 1,34 mmol/l). Carpaltunnelsyndrom re. Hypästhesie der gesamten rechten Körperseite. Druckschmerz I. NAP. Taubeneigroßer prallelastischer Knoten im Bereich der rechten Schilddrüse (HU 40/41 cm), euthyreote Struma (T_3 = 104 ng%, T_4 = 7,4 ug%). Subklinischer Diabetes mellitus (BZ im GBT: bei 0 min. 73 mg%, nach 30 min. 176 mg%, nach 120 min. 124 mg%).
Herz: Etwas nach links verbreitert, mit hebendem Spitzenstoß, atemabhängigem gespaltenem II. Herzton.
ASR re/li 340 : 320 msec. Handvolumen re/li 500 ml.
Perimetrie: Keine Gesichtsfeldausfälle.
Beginnende Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (Cortisol um 8.00 Uhr: 6,3 ug%, um 16.00 Uhr: 4,47 ug%).

Therapie: Aufgrund der erneuten akromegalen Symptomatik ist wieder eine Operation angezeigt. Bis dahin:
10 mg Bromocriptin; 25 mg Cortison Ciba; 100 ug Euthyrox.

01/77: Patientin bekommt Übelkeit durch Bromocriptin.
12/01/77: Erneute Operation eines chromophoben temporofrontal gelegenen Hypophysenadenoms.

...

Postoperativ besteht kein Carpaltunnelsyndrom mehr.
Es wird ein Meniskusschaden rechts festgestellt.
08/77: Klinisch Verdacht auf erneutes Rezidiv. Zunahme der Akren, Engerwerden der Schuhe (postoperativ Schuhgröße von 41 auf 39 gesunken), Gewicht 82 kg, HU 39/38,5. Schwankschwindel, zunehmende Kopfschmerzen. Schwächegefühl im rechten Bein. Dysästhesie 3. und 4. Finger rechts.
Perimetrie: Beginnender Gesichtsfeldausfall rechts von temporal her.
Sella-CT: Kein Hinweis für ein Rezidiv.

Therapie: 5 mg Bromocriptin (einschleichend);
25 mg Cortison Ciba; 100 ug Euthyrox.

11/79: Bromocriptin wurde 03/79 abgesetzt, da klinisch eher wieder eine Verschlechterung eintrat, vor allem Übelkeit.
Im Jahr 1979 hatte die Patientin zweimal Thrombophlebitiden im rechten Unterschenkel, klagte über häufiges Erbrechen, starke Schweißneigung, Spannungsgefühl im Bereich der Hände, starke Stirnkopfschmerzen.
Herz: Weiter nach links vergrößert, Kardiomyopathie.
Röntgen-Sella: Unverändert.
Funktionelle Aphonie durch Schleimhauthyperplasie an beiden Stimmbändern. HVL-Insuffizienz. Cortisol um 8.00 Uhr : 3,3 mg%.
04/81: Weiter starkes Schwitzen, chronische Kopfschmerzen, Spannungsgefühl in den Händen. Schuhgröße 42.
11/04/81: Plötzlich rasch zunehmende Kopfschmerzen und Schleiersehen, Verdacht auf Apoplex.
Röntgen-Sella: Dringender Verdacht auf Rezidiv im Bereich der Sellaloge mit infiltrativem Tumor.
02/82: Seit kurzem wieder Bromocriptin, jetzt 30 mg. Die Patientin klagt über Übelkeit, häufige Kopfschmerzen, die verstärkt im Liegen auftreten, und über starkes Schwitzen.

...

Therapie: 20 mg Bromocriptin; 25 mg Cortison;
100 ug Euthyrox.

03/82: Klinisch unveränderter Befund. Eine erneute Operation wird von der Patientin abgelehnt.

Zusammenfassende Beurteilung der Tests

STH-Werte

Die erste Operation erbrachte im TRH-Test einen stark erhöhten Ausgangswert, also keinen Erfolg. Unter zusätzlich 10 mg Bromocriptin waren im Tagesprofil, TRH-Test und GBT weiterhin deutlich erhöhte Werte feststellbar. Die Ausgangswerte im TRH-Test lagen jedoch deutlich niedriger als ohne Bromocriptin. Nach der zweiten Operation lagen im Tagesprofil deutlich niedrigere, aber immer noch erhöhte Werte vor. Unter zusätzlich 5 mg Bromocriptin war kein weiterer Anstieg festzustellen, jedoch waren die Werte immer noch leicht erhöht. Nach Hypophysenapoplexie stiegen die Werte, vor allem in der Stimulation, wieder deutlich an, im TRH-Test konnte eine leichte Senkung durch 30 mg Bromocriptin erreicht werden.

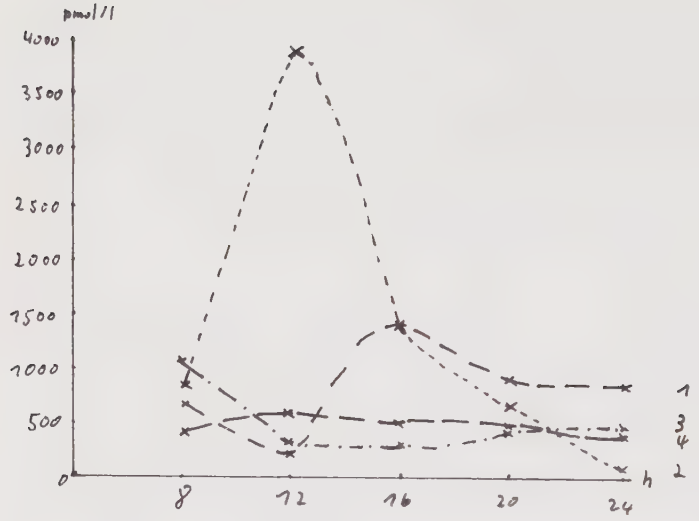
Prolaktin-Werte

Im Tagesprofil nach erster Operation bis dreifach erhöhte Werte. Nach der zweiten Operation und unter 5 mg Bromocriptin lagen die Werte im Normbereich.

ACTH-Werte

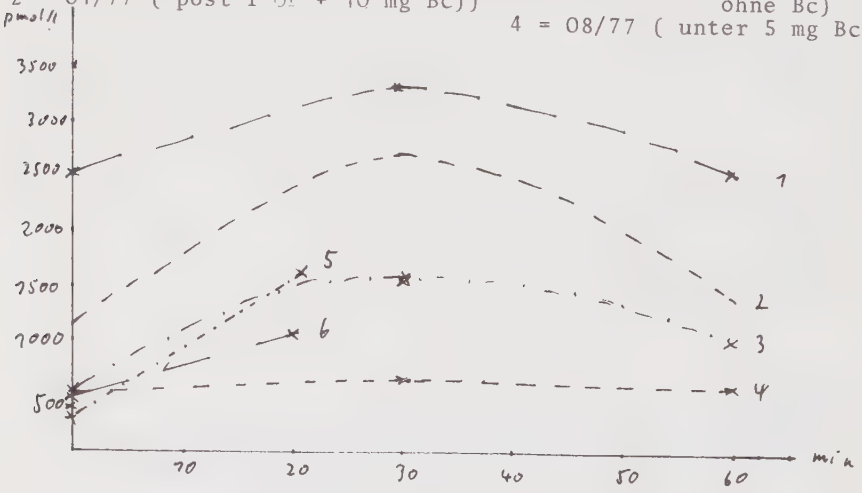
Nach der ersten Operation etwas niedrigere Abendwerte im Tagesprofil. Nach der zweiten Operation unter 5 mg Bromokriptin und 25 mg Cortison Ciba unauffällige Werte.

...



Tagesprofile - STH-Werte

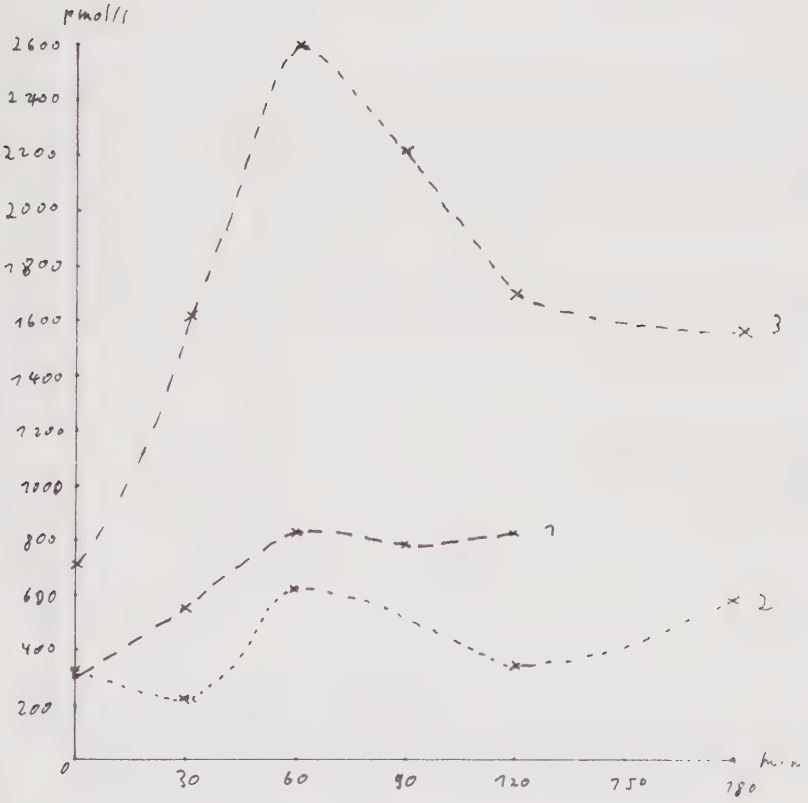
1 = 11/76 (post I OP + 10 mg Bc)
2 = 01/77 (post I OP + 10 mg Bc))
3 = 01/77 (post II OP, ohne Bc)
4 = 08/77 (unter 5 mg Bc)



TRH-Tests - STH-Werte

1 = 08/75 (post I OP)
2 = 10/76 (unter 10 mg Bc)
3 = 01/77 (unter 10 mg Bc)
4 = 08/77 (post II OP. + 5 mg Bc)
5 = 04/81 (post-apopl.)
6 = 02/82 (unter 30 mg Bc)

...



Glukosebelastungstest - STH-Werte

1 = 11/76 (post I OP + 10 mg Bc)
2 = 08/77 (post II OP + 5 mg Bc)
3 = 04/81 (post-apopl.)

4.4 Patienten mit Bestrahlung und Bromocriptin

A.S., m., geb. 1922

Anamnese und Klinik

Erster stationärer Aufenthalt 09/73. Vor 20 Jahren Schuhgröße 40, jetzt 45. Tieferwerden der Stimme, vor 4 Jahren sang er Tenor, jetzt Baß. Verminderte Leistungsfähigkeit und starkes Schlafbedürfnis seit einiger Zeit.

Befunde: Akromegale Züge, plumpe Hände und Füße, Makroglossie, Ruhedyspnoe. Beidseits Exophthalmus, Schilddrüse leicht vergrößert mit retrosternaler Struma. Gewicht 100 kg, Größe 175 cm. RR 150/100 mmHg. HU 48,5 cm.
Röntgen-Schädel: Sella ballonförmig, Berandung glatt.
Röntgen linke Hand: Akromegale Zeichnung im Bereich der Endphalangen.
Perimetrie: Keine Gesichtsfeldeinschränkungen.

Therapie: 2 x 1 Tabl. Novodigal; 3 x 1 Tabl. Traumasthman; 3 x 1 Tabl. Nuran; 3 x 1 Tabl. Nadisan.

04/74: Klinisch keine Progredienz der Akromegalie. Weiter Emphysembronchitis. Leichter Diabetes mellitus (BZ im GBT: nach 0 min. 105 mg%, nach 60 min. 180 mg%, nach 120 min. 130 mg%). HU 48 cm, RR 135/90 mmHg, Gewicht 103 - 98,5 kg.
Röntgen-Sella: Zu Voruntersuchung unveränderter Befund.

Therapie: 2 x 1 Tabl. Novothyral; 3 x 1 Tabl. Bisolvon; 3 x 1 Tabl. Nadisan; 3 x 1 Tabl. Nuran.

01/75: Starke frontale morgendliche Kopfschmerzen; manchmal Doppeltsehen und Augenflimmern. Konzentrationsschwäche; Hyperhidrosis. Gewicht 101 kg. RR 110/80 mmHg. Handvolumen re/li 700 : 800 ml. ASR re/li 360 msec.

...

Röntgen-Sella: Unveränderter Befund.
EKG: Überdrehter Linkstyp, eventuell Rechtsherzbelastung.

Therapie: Unverändert.

04/76: Verstärkte, vor allem nächtliche Atemnot; Schwitzen vermindert, häufiges Müdigkeitsgefühl. Gewicht 106 kg. HU 47 cm. RR 120/85 mmHg.
Von der Klinik her Zeichen geringer Progredienz der Akromegalie bei partieller HVL-Insuffizienz.
EKG: Zeichen vermehrter Rechtsherzbelastung.
Perimetrie: Keine Gesichtsfeldausfälle.

Therapie: Wie bisher + 7,5 mg Bromocriptin; 12,5 Cortison Ciba.

01/77: Atemnot durch Akromegalie bedingte Stenosierung des Kehlkopfes. Starke Schweißneigung. Ausgeprägte Belastungsdyspnoe. Gewicht 107 kg. RR 130/80 mmHg.
Perimetrie: Gesichtsfeldeinschränkung beidseits von lateral oben.
Wegen Leukopenie (4200) Bromocriptin abgesetzt.
03/78: Zustand nach Bestrahlung mit 5000 RHD 02/78. Zustand nach Sigmapolypabtragung (Ca in situ). Gewicht 86 kg; Handvolumen re/li 600 : 700 ccm. Vermehrtes Schwitzen und Schnarchen. Häufig starke Müdigkeit.
EKG: Kompletter Rechtsschenkelblock.
Angiographie und Röntgen Sella-Bereich: Primär intrasellär, aber auch para- und suprasellär rechts, weniger auch links parasellär wachsender Tumor.
10/79: ASR li 420 msec., re nicht auslösbar. Gewicht 109 kg. HU 46,5 cm. RR 150/90 mmHg.
Sella-CT: Kein Rezidivnachweis.
Röntgen-Thorax und EKG: Deutliche Befundverschlechterung des blue-bloater-Emphysems. Herzverbreiterung. Erhebliche pulmonalarterielle Hypertonie, dekompensierte Rechtsherzinsuffizienz.

...

Therapie: 7,5 mg Bromocriptin; 7,5 mg Nitroglycerin; 0,2 mg Digoxin; 120 mg Furosemid; 25 mg Spironolacton.

01/80: Nach Gewichtsreduktion auf 94 kg Besserung der respiratorischen Insuffizienz.

Therapie: Unverändert.

08/81: Gewicht 107 kg. Starke Müdigkeit.
RR 110/80 mmHg.

Therapie: Unverändert.

09/81: Auch unter Bromocriptin weitere Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit verstärktem Schlafbedürfnis und Atemnot. Weiter akromegale Weichteilschwellungen. Blutzuckerwerte zwischen 87 und 124 mg/dl im Tagesprofil und unter 10 BE Reduktionsdiät.

Zusammenfassende Beurteilung der Tests

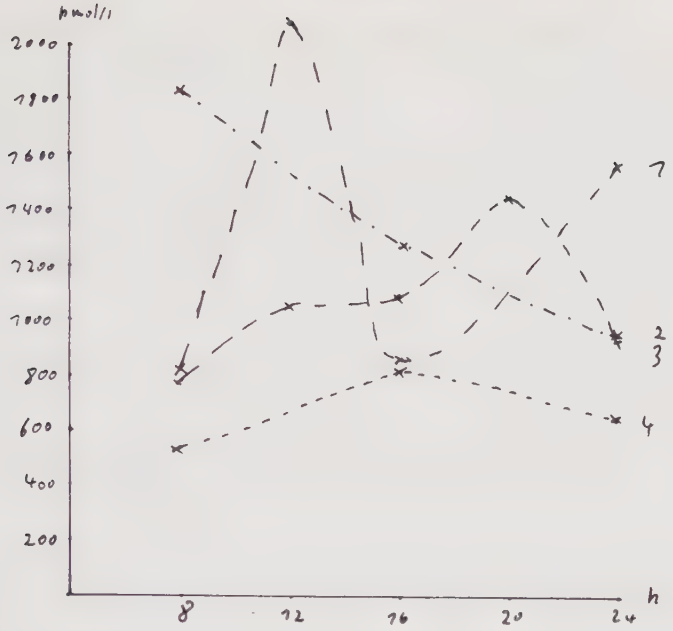
STH-Werte

Zunächst konnte unter 7,5 mg Bromocriptin keine Supprimierung gegenüber der Therapie mit Nuran erreicht werden, die Werte waren jeweils deutlich erhöht. Im Jahr 1978 stiegen die STH-Werte unter 7,5 mg Bromocriptin deutlich an. Die Bestrahlung mit 5000 RHD brachte keine Senkung der STH-Werte im Tagesprofil. Unter zusätzlich 7,5 mg Bromocriptin trat jedoch eine deutliche Senkung der STH-Werte ein.

ACTH-Werte

1974 beim TRH-Test deutlich erhöhte Werte. 1975 und mehr noch 1976 deutliche Absenkung der ACTH-Werte im TRH-Test, jeweils unter Nuran-Therapie. Nach Bestrahlung nochmals etwas abgesenkt, jetzt völlig normalisierte Werte im Tagesprofil, ebenso normale Werte unter zusätzlich 5 mg Bromocriptin.

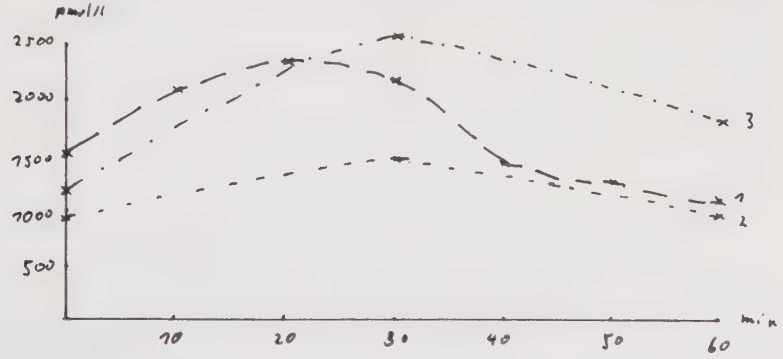
...



Tagesprofile - STH-

1= 01/ 75 (ohne Bc, 12 mg Nuran) 3 = 10/79 (nach 5000 RHD, ohne Bc)

2 = 01/78 (unter 7,5 mg Bc) 4 = 11/81 (nach 5000 RHD + 7,5 mg Bc)



TRH-Tests - STH-Werte

1 = 01/75 (ohne Bc, unter 12 mg Nuran)
2 = 04/76 (unter 7,5 mg Bc)
3 = 01/78 (unter 7,5 mg Bc)

...

A.M., m., geb. 1939

Anamnese und Klinik

Erste stationäre Aufnahme 05/77. Patient gibt vermehrtes Schwitzen seit ca. 1976 an. Schuhgröße nahm um eine Schuhnummer von 37 auf 38 zu. Carpaltunnelsyndrom beidseits seit ca. 1 Jahr. Seit ca. 1/2 Jahr zunehmender Schläfenkopfschmerz beidseits.

Befunde: Größe 148 cm, Gewicht 60 kg. Ausgeprägte Supraorbitalwülste. Vergröberte Gesichtszüge. Aufbiß, Hyperhidrosis. Brachydaktylie und Vier-Finger-Furche. Kryptorchismus. Kleine derbe Struma (HU 44 cm), mäßige Hypothyreose (TSH im TRH-Test: bei 0 min. 2,6 uE/ml, nach 20 min. 17,0 uE/ml). Diabetes mellitus mit BZ-Werten im L-Arginin-Test von 220 mg% bei 0 min. auf 274 mg% bei 30 min. Männliche Behaarung. Hypertriglyceridämie: 380 mg%. Hyperphosphatämie (P = 1,7 mmol/l). Pl.-Cortisol um 8.00 Uhr: 12,67 ug%, um 16.00 Uhr: 2,24 ug%. Intelligenz vermindert bei genetischem Normalbefund.
Schädel-CT: Stark ausgeweitete Sella, Verdacht auf suprasellär ausgedehnten Tumor, keine Hirndruckzeichen.
EEG: Normalbefund.
Perimetrie: Keine Gesichtsfeldeinschränkungen.
Augenuntersuchung: Axenfeldsyndrom (forme fruste) und angeborenes Glaukom.

Therapie: 7,5 mg Bromocriptin und Euglucon 5

12/77: Carotis- und Brachialisangiographie rechts: Primär intraselläre Raumforderung auch parasellär (rechts mehr als links), jedoch weder retro- noch parasellär auswachsend.
Röntgen-Hände: Beidseits überragt das Metacarpale IV ganz leicht die Verbindungslinie von Metacarpale III und V. Weiter Kopfschmerzen. Diabetes mellitus (BZ 200 mg%).

...

Hyperphosphatämie (P = 1,7 mmol/l). Starke Hypertriglyceridämie: 1050 mg%.

Therapie: 10 mg Bromocriptin.

02/78: Starke Hyperhidrosis. Dauerkopfschmerz im Stirnbereich. Pl.-Cortisol um 8.00 Uhr: 7 ug% (niedrig).
02/78: Gegenfeldbestrahlung mit 6000 RHD mit 8 MEV ultraharten Röntgenstrahlen.
Die Bestrahlung erfolgte unter Fortführung der Bromocriptintherapie.

Therapie: 10 mg Bromocriptin; 100 ug L-Thyroxin;
12,5 mg Cortison Ciba; 2 x 5 mg Euglucon.

06/78: Der Patient klagt über geringere akromegale Beschwerden. Leichter Rückgang der Weichteilschwellungen.

Therapie: 10 mg Bromocriptin.

12/78: Patient äußert weiter nur geringe Beschwerden. Da aber jetzt wieder Anstieg der STH-Werte, erhält der Patient 40 mg Bromocriptin. Unter dieser Therapie fühlt sich der Patient subjektiv wohl.

Zusammenfassende Beurteilung der Tests

STH-Werte
Zunächst erfolgte unter 7,5 mg Bromocriptin eine starke Senkung der STH-Werte im Tagesprofil. Im TRH-Test war unter 10 mg Bromocriptin gegenüber 5 mg Bromocriptin ebenfalls eine Supprimierung feststellbar, im IHT war jedoch der Ausgangswert unter 10 mg Bromocriptin höher als unter 5 mg. Insgesamt war die Supprimierung unzureichend. Die daher durchgeführte Bestrahlung brachte jedoch auch zusammen mit 10 mg Bromocriptin keinen ausreichenden Erfolg. Eine Kontrolle

...

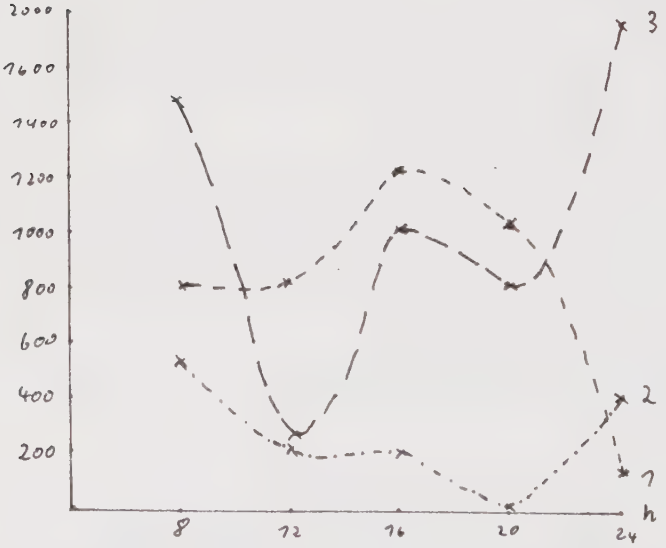
unter 40 mg Bromocriptin konnte nicht erfolgen, da der Patient nicht wieder erschien.

Prolaktin-Werte

In den TRH-Tests sowohl unter 5 als auch unter 10 mg Bromocriptin Werte im Normbereich.

ACTH-Werte

Im IHT-Test unter 5 mg Bromocriptin stark erniedrigter Ausgangswert, kräftige Stimulation. Unter 10 mg Bromocriptin normale Reaktion.



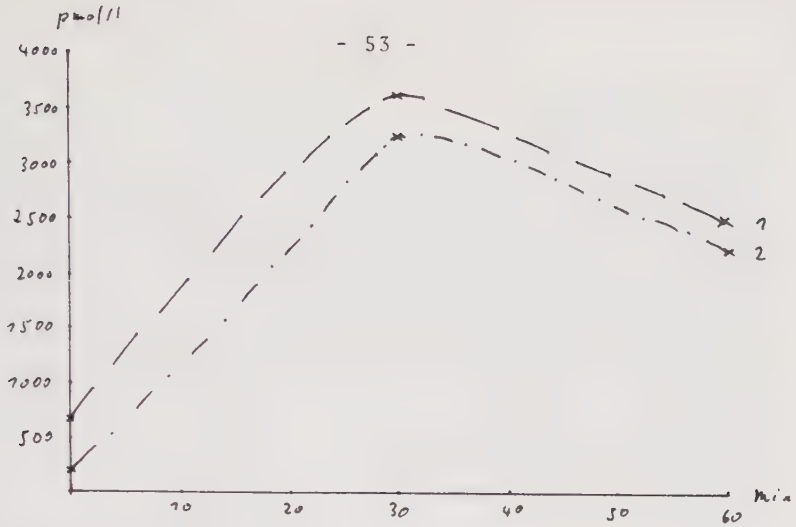
Tagesprofile - STH-Werte

1 = 05/75 (ohne Therapie)

2 = 05/77 (unter 7,5 mg Bc)

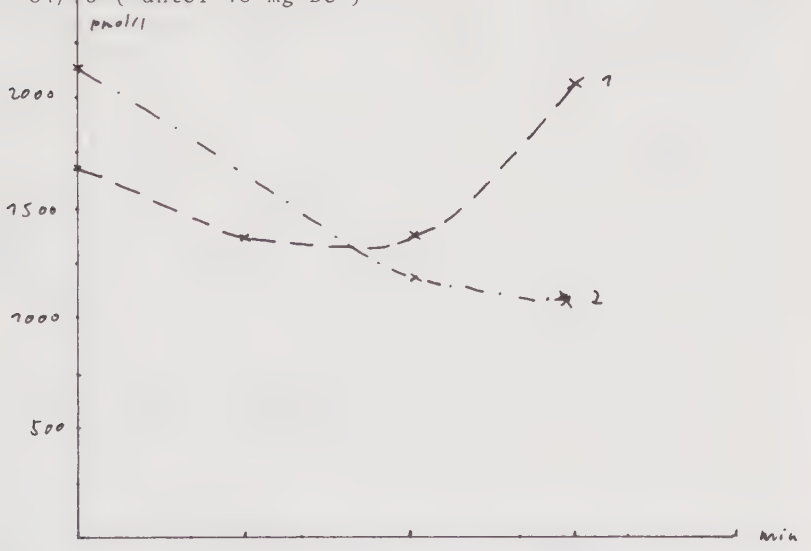
3 = 12/78 (Nach Bestrahlung + 10 mg Bc)

...



TRH-Tests - STH-Werte

1 = 12/77 (unter 5 mg Bc)
2 = 01/78 (unter 10 mg Bc)



IHT - STH-Werte

1 = 12/77 (unter 5 mg Bc)
2 = 01/78 (unter 10 mg Bc)

...

K.W., m., geb. 1917

Anamnese und Klinik

Erster stationärer Aufenthalt 04/76. Vor Jahren Hepatitis A. Seit 1971 bemerkte der Patient ein Dickenwachstum von Fingern, Nase und Zunge. Der Unterkiefer stehe weiter vor, die Zähne stünden weiter auseinander, die Stimme sei tiefer geworden. Der Ehering passe nicht mehr. Die Schuhgröße sei von 39 auf 41 gewachsen. Das Sehvermögen sei schlechter geworden.
10/73: Hypophysenbestrahlung mit 1700 RHD. Danach sei ein Wachstumsstillstand für ca. 9 Monate eingetreten.

Befunde: Größe 171,5 cm, Gewicht 81,3 kg. RR 155/105 mmHg. Carpaltunnelsyndrom beidseits. Atrophie der Handmuskulatur beidseits. Muskulatur allgemein kräftig ausgebildet. Männlicher Behaarungstyp. Keine Struma. Leber 1 - 2 QF, konsistenzvermehrt und glattrandig.
Augenuntersuchung: Astigmatismus compositus hyperopicus; Presbyopie.
Perimetrie: Quadrantenähnliche bitemporale Gesichtsfeldeinschränkungen.
EKG: Sinusbradykardie (52/ min.). angedeutet inkompletter Rechtsschenkelblock, Grenzbefund zu AV-Block I. Grades, Repolarisationsstörungen.
Röntgen-Schädel: Vergrößerte Stirnhöhle; Mandibularwinkel vergrößert. Sella nach Form, Lage und Größe regelrecht.
Röntgen-Hände: Vergrößerte Processus unguicales. Breiten- und Dickenwachstum der Metacarpalia und der Phalangen vermehrt.
Subklinischer Diabetes mellitus (BZ im GBT: von 89 mg% auf 209 mg% nach 60 min.).
Pl.-Cortisol um 8.00 Uhr: 9,69 ug% und bei 16.00 Uhr: 3,3 ug% (unterer Normbereich bzw. zu niedrig). Phosphat im oberen Normbereich (P = 1,2 mmol/l).

...

Therapie: 7,5 mg Bromocriptin

05/76: Patient fühlt sich nach Therapiebeginn sehr schlecht. Vom LWS-Bereich in die Hüfte und in die Knie ausstrahlende Schwäche. Libido- und Potenzverlust. Sehvermögen weiter herabgesetzt. Druckgefühl auf die Nase, als ob sie weiterwachse.
Nach Absetzen von Bromocriptin sofort subjektives Wohlbefinden. Da im TRH-Test die STH-Werte unter Bromocriptin doch absanken, wird ein weiterer Therapieversuch mit 2,5 mg Bromocriptin gemacht. Bromocriptin wird jedoch wieder nicht vertragen.
Nach Therapieabbruch ist der Patient zunächst weiter kraftlos, starke Hyperhidrosis.
10/76: Anosmie.
04/78: Subjektives Gefühl, als sei das Wachstum zum Stillstand gekommen. Zunehmende Coxarthrose links. Weiter subklinischer Diabetes mellitus (BZ nach 60 min. 200 mg%, nach 120 min. 80 mg%).
03/81: Klinisch keine Veränderungen gegen Vorbefunde. Libido und Potenz jedoch etwas gebessert. Akromegale Züge jedoch weiter vorhanden.
Schädel-CT: Rechts paraselläre Dichteanhebung, es wird jedoch kein sicherer Hinweis für ein intra- oder iuxtasselläres Adenom gefunden.
Daher vorläufig keine weitere Therapie.

Zusammenfassende Beurteilung der Tests

STH-Werte
Bei insgesamt nur leicht erhöhten STH-Werten ergab sich unter 2,5 mg Bromocriptin keine starke Absenkung im TRH-Test. Der Patient verträgt Bromocriptin nicht, sodaß keine weitere Therapie erfolgt. Die STH-Werte steigen auch nach Absetzen von Bromocriptin nicht deutlich an.

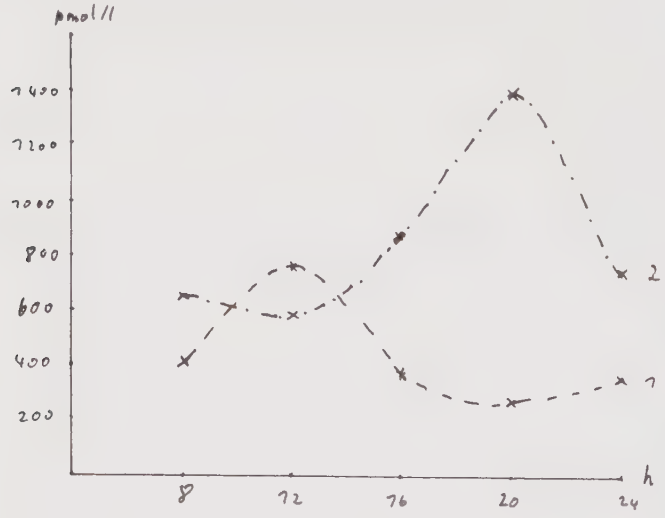
...

Prolaktin-Werte

Im TRH-Test unter 2,5 mg Bromocriptin etwas niedrigere Werte als ohne Therapie, Werte insgesamt jedoch im oberen Normbereich.

ACTH-Werte

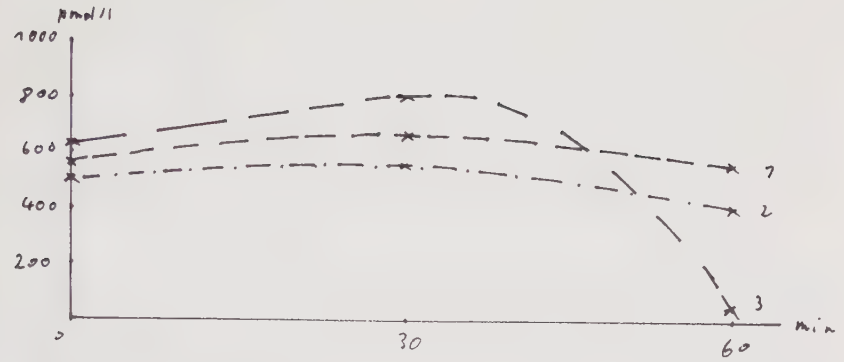
Ohne Therapie 10/76 sehr niedrige Werte, 04/77 ohne Therapie normale Werte.



Tagesprofile - STH-Werte

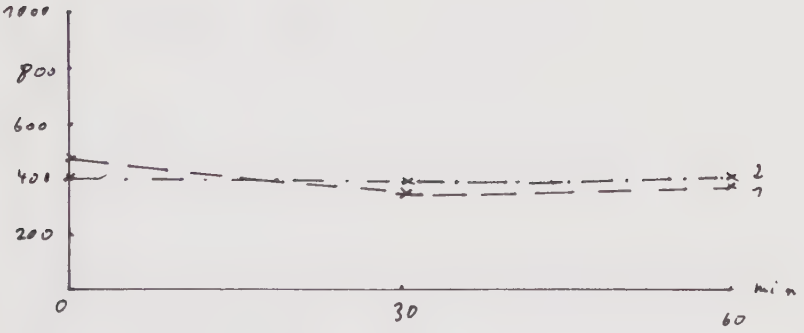
1 = 10/76 (ohne Bc)
2 = 04/77 (ohne Bc)

...



TRH-Test - STH-Werte

1 = 03/76 (ohne Bc)
2 = 06/76 (unter 2,5 mg Bc)
3 = 04/77 (ohne Therapie)



LH-RH-Tests - STH-Werte

1 = 06/76 (unter 2,5 mg Bc)
2 = 11/76 (ohne Therapie

...

4.5 Patient mit Bromocriptin, Bestrahlung und Operation

V.G., m., geb. 1957

Anamnese und Klinik

Erster stationärer Aufenthalt 09/73. In den letzten 2 bis 3 Jahren drei Wachstumsschübe. Seither vor allem linksseitige und supraorbitale Kopfschmerzen.

Befunde: Größe 202 cm, Gewicht 85 kg. Gigantismus. Schilddrüse nicht vergrößert, Schilddrüsenwerte im Normbereich (T_4 RIA = 8 ug%, PBJ 4,2 ug%). ASR re/li 280 msec. Blutzuckerwerte unauffällig. Leichte Hyperphosphatämie. (P = 1,31 mmol/l).
Perimetrie: Leichte bitemporale Hemianopsie.

Therapie: 3 Tabl. Nuran.

11/73: Unter Nuran starkes Hungergefühl. Schuhgröße ist innerhalb eines Jahres von 50 auf 51,5 gewachsen. Größe 203 cm, Gewicht 92 kg.
Perimetrie: Weiter bitemporale Gesichtsfeldeinschränkung.

Therapie: 6 x 50 mg i.m. Testosteron + 6 x 0,2 mg Progynon M. Anschließend 4 x 25 mg Proviron + 0,2 mg Progynon pro die.

11/75: Seit 01/74 sei er nicht mehr gewachsen. Größe 204 cm, Gewicht 101 kg.
Perimetrie: Normaler Befund rechtes Auge, links im temporalen oberen Quadranten leichte Einschränkung.
11/79: Seit 5 Monaten nahm der Patient 7,5 mg Bromocriptin. Er klagt jetzt, seit Schluß der Epiphysenfugen, über eine Vergrößerung der Hände, Füße und Zunge.
Größe 210 cm, Gewicht 110 kg. Tatzenhände, angedeutete akromegale Gesichtszüge fallen gegenüber früher auf.

...

Weiter besteht eine Akrozyanose. Struma diffusa I Grades (HU 48,5 cm).
EKG und Herz klinisch unauffällig.
Sella-CT: Median bis paramedian rechts gelegener intrasellärer Tumor, kein Anhalt für supraselläre Ausdehnung.

Therapie: Zunächst weiter 7,5 mg Bromocriptin, bis 04/80 auf 15 mg erhöht.

06/80: CT, Gewicht, Größe, Struma, klinische Herzbefunde gegen Vorbefunde unverändert.
EKG: Zeichen der Linksherzhypertrophie.

Therapie: Da unter Bromocriptin weder eine klinische Besserung noch eine ausreichende STH-Supprimierung erreicht wird
07/80: Transsphenoidale Entfernung eines vor der Hypophyse gelegenen Hypophysenmischtypadenoms. Dabei konnte die Resthypophyse erhalten werden.
Postoperativ trat als Komplikation zunächst eine Liquorrhoe auf, die acht Tage nach der ersten Operation durch eine Revision behoben werden konnte. Weiter traten ein Diabetes insipidus sowie eine sekundäre Hypothyreose (TSH basal unter 0,78 uIE/ml, im TRH-Tests nicht stimulierbar; T_3 = 112 ng/dl, T_4 = 6,8 ug/dl) und eine sekundäre Nebennierenninsuffizienz (ACTH um 8.00 Uhr unter 1 pmol/l) auf. Dies äußerte sich klinisch in Hitzewallungen, verminderter Libido und Erektionsschwäche.
10/80: Der Patient klagt weiter über Hitzewallungen. Jedoch gegenüber präoperativ weniger Hyperhidrosis. Das Serumtestosteron ist mit 0,58 mg/ml erniedrigt.
Nachdem die akromegalen Weichteilveränderungen postoperativ weiterbestanden und die STH-Werte wieder massiv erhöht waren, wird
01/81: Eine Hypophysenbestrahlung durch ultraharte Röntgenbestrahlung mit 40 Gy-Gesamtdosis durchgeführt.

...

Unter der weiteren medikamentösen Therapie mit 37,5 mg Cortison, 100 ug L-Thyroxin, 0,1 ml Minirin und 250 mg Testosteron i.m. alle vier Wochen besteht zwar subjektives Wohlbefinden, die akromegalen Erscheinungen sind jedoch weiter vorhanden.
03/81: Weiter bestehende akromegale Veränderungen. Cortisol und ACTH im Normbereich, STH weiter stark erhöht.

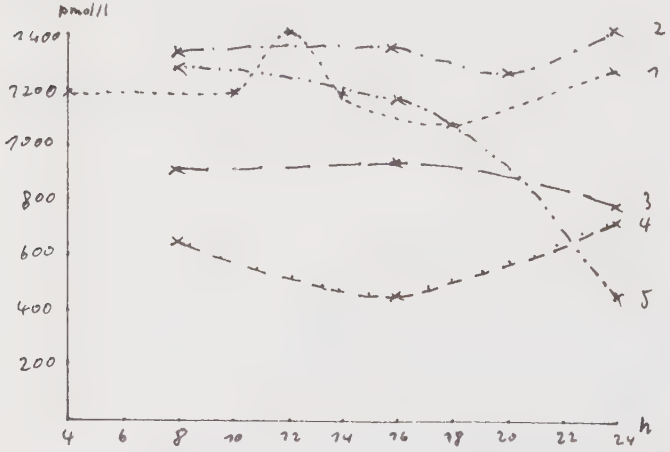
Zusammenfassende Beurteilung der Tests

STH-Werte

Zunächst 7,5 mg Bromocriptin im Tagesprofil deutlich niedrigere Werte als ohne Therapie bzw. als unter Nuran. Im IHT jedoch keine Absenkung, sogar extreme Stimulierbarkeit. Postoperativ im Tagesprofil sogar höhere Werte als unter Bromocriptin, der Ausgangswert im TRH-Test ist niedriger, jedoch extrem stimulierbar. Die daraufhin folgende Bestrahlung brachte keine entscheidende Senkung des STH.

Prolaktin-Werte

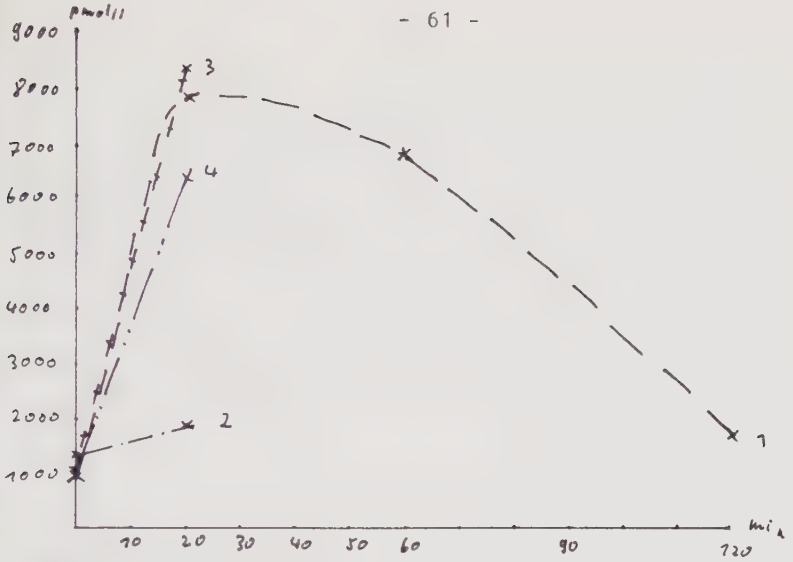
Im Tagesprofil unter 7,5 mg Bromocriptin lagen Normalwerte vor.



Tagesprofile - STH-Werte

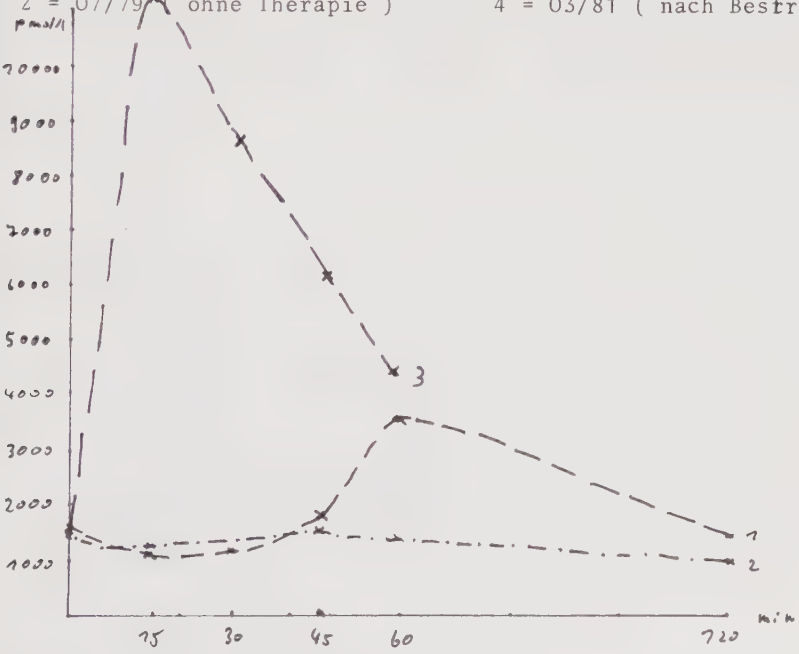
1 = 09/75 (unter 12 mg Nuran)
2 = 11/75 (ohne Therapie)
3 = 11/79 (7,5 mg Bc)
4 = 12/79 (unter 7,5 mg Bc)
5 = 07/80 (post-op.)

...



TRH-Tests - STH-Werte

1 = 12/75 (ohne Therapie)
2 = 07/79 (ohne Therapie)
3 = 10/80 (post-op.)
4 = 03/81 (nach Bestrahlung)



IHT - STH-Werte

1 = 11/73 (unter 12 mg Nuran)
2 = 11/75 (ohne Therapie)
3 = 11/79 (unter 7,5 mg Bc)

...

5. Ergebnisse

5.1 Alter der Patienten und Alter der Symptomatik

Zur Untersuchung lagen die Krankengeschichten von 11 Patienten, sechs männlichen und fünf weiblichen vor. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 65,45 Monate (8 - 96 Monate) oder 5 Jahre und 5 1/2 Monate.
Das durchschnittliche Alter bei der ersten stationären Aufnahme in unserer Klinik betrug 37 Jahre und 6 1/2 Monate. Der jünste Patient war 16 Jahre 7 Monate, der älteste 59 Jahre und 1 Monat alt.
Das Auftreten der ersten Symptome ist nicht sicher zeitlich festzusetzen, da die Aussagen der Patienten nicht exakt verwertbar sind. Es kann jedoch von einer Zeitdauer von 1 - 9 Jahren vom Auftreten der ersten Symptome bis zur klinischen Abklärung ausgegangen werden. Bei einem Patienten (K.W.) war drei Jahre vor der Vorstellung in unserem Hause eine Hypophysenbestrahlung mit 1700 RHD durchgeführt worden.

5.2 Von Patienten bemerkte frühe Symptome

Die häufigsten von den Patienten genannten frühen Symptome waren die Größenzunahme von Händen und Füßen sowie die Vergröberung der Gesichtszüge. Häufig erfolgten auch Angaben über Kopfschmerzen, hier vor allem im Bereich der Stirn und Schläfen. Die von E.T. geäußerten okzipitalen Kopfschmerzen können nicht sicher auf die Akromegalie zurückgeführt werden. Weitere genannte Symptome waren vermehrtes Schwitzen, Tieferwerden der Stimme, Leistungsminderung, Schlafstörung, Impotenz und sekundäre Amenorrhoe. (s. Tab. 1 und 2).

...

Tab. 1

	Pat.	o/o ♀	o/o ♂	o/o ges.
Vergrößerung der Hände und Füße	10	80	100	90,9
Vergröberung der Gesichtszüge	8	60	83,3	72,7
Hyperhidrosis	4	60	16,7	36,4
Müdigkeit und Leistungsminderung	4	40	33,3	36,4
tiefere Stimme	3	20	33,3	27,3
Schlafstörungen	1	20	-	9,1
Impotenz	1	-	16,7	9,1
sekundäre Amenorrhoe	1	20	-	9,1

Tab. 2

	Pat.	o/o ♀	o/o ♂	o/o ges.
Kopfschmerzen	7	60	66,7	64,4
Stirn	4	20	50	36,4
Schläfen	3	20	33,3	27,3
Occipital	1	20	-	9,1

...

5.3 Frühe klinische Befunde

Hier sollen alle Befunde berücksichtigt werden, die bei der ersten oder zweiten Untersuchung in der Klinik festgestellt wurden und die erfahrungsgemäß in Zusammenhang mit der Akromegalie stehen.
Am häufigsten wurde hier die die Akromegalie begleitende Struma vermerkt, die jedoch nur bei drei Patienten (E.W., E.T., A.M.) von einer Schilddrüsenhormonfehlproduktion - im Sinne einer sekundären Hypothyreose - begleitet wurden. Weitere klinische Befunde waren die Makroglossie, die Zahndistension, Carpaltunnelsyndrome und Hirsutismus. Die festgestellten Herzveränderungen sind bei drei Patienten primär durch die Auskultation verifiziert worden. Es handelt sich um einen Vorhofseptumdefekt (F.K.), einen Mitralklappenprolaps mit paroxysmaler Tachykardie (E.F.) sowie eine Herzvergrößerung mit Insuffizienzzeichen (K.M.). Im EKG ergab sich bei K.W. ein angedeutet inkompletter Rechtsschenkelblock, eine Sinusbradykardie sowie Repolarisationsstörungen. Bei F.K. stellten sich intraatriale Erregungsausbreitungsstörungen dar. (s. Tab. 3)

Tab. 3

	Pat.	o/o ♀	o/o ♂	o/o ges.
Struma	9	100	66,7	81,8
Makroglossie	5	60	33,3	45,5
Carpaltunnelsyndrom	5	40	50	45,5
Zahndistension	4	60	16,7	36,4
Herzveränd. inkl. EKG-v.	4	40	33,3	36,4
Hirsutismus	2	40	-	-

In Tab. 4 werden die klinischen Befunde festgehalten, die sich aufgrund von Meßergebnissen einschl. Laborwerten ergeben.

...

Die bei acht Patienten festgestellte Hyperphosphatämie wurde bei Serumphosphatwerten über 1,13 mmol/l angegeben. Bei den Sellaveränderungen im Röntgenbild wurden keine Destruktionszeichen vermerkt. Bei zwei Patienten wurde eine ballonförmige Vergrößerung, bei zwei Patienten linksseitige Vergrößerungen, bei je einem Patienten eine rechtsseitige Ausdehnung, eine supraselläre Ausdehnung der Hypophyse und eine Einstülpung des Sellabodens festgestellt.
Röntgenologisch feststellbare Veränderungen an den Händen ergaben sich im Sinne einer Vergrößerung der Prozessus unguicales und durch das Überragen des Metacarpale IV über die Verbindungslinie der Metacarpalen III und V.
Von den sechs Diabetes mellitus Kranken hatten nur zwei Patienten einen manifesten, vier Patienten einen subklinischen Diabetes mellitus.
Die Diagnose Hypophysenvorderlappeninsuffizienz lag bei drei Patienten (E.F., E.W. und K.M.) vor, wobei E.F. und K.M. Cortisol-Werte im unteren Normbereich hatten, sodaß genauer nur ein Verdacht auf beginnende HVL-Insuffizienz vorlag.

Zwei Patienten litten unter Gesichtsfeldeinschränkungen: bei K.W. wurden quadrantenähnliche und bitemporale Einschränkungen, bei V.G. eine leichte bitemporale Hemianopsie festgestellt.

Tab. 4

	Pat.	o/o ♀	o/o ♂	o/o ges.
Hyperphosphatämie	8	100	33,3	72,7
Rö-Sella-Veränd.	7	60	66,7	64,6
Rö-Hand-Veränd.	3	-	50	27,3
Diabetes mellitus	6	60	50	54,5
sek. Hypothyreose	3	40	16,7	27,3
HVL-Insuffizienz	3	40	16,7	27,3
Gesichtsfeldeinschränkung	2	-	33,3	18,2
ASR-Verlängerung	2	20	16,7	18,2

...

5.4 Bromocriptineinwirkungen auf STH-Werte

Bei zwei Patienten (F.K., A.R.) liegen STH-Werte anfangs nur unter 12 mg Nuran vor, bei einem (K.W.) liegen nur Werte nach einer Vorbestrahlung mit 1700 RHD vor. Die STH-Ausgangswerte ohne Bromocriptintherapie lagen in den durchschnittlichen Tagesprofilwerten bzw. bei den TRH- und IHT-Testausgangswerten auf sehr unterschiedlichem Niveau: unter 500 pmol/l bei einem Patienten, zwischen 500 und 1000 pmol/l bei fünf Patienten, zwischen 1000 und 2000 pmol/l bei drei Patienten und über 3000 pmol/l bei zwei Patienten.
Von acht Patienten liegen Verlaufsbeobachtungen unter Bromocriptin vor, bevor eine Operation oder Bestrahlung durchgeführt wurde. Bei dem vorbestrahlten Patienten (K.W.) ergab sich unter 2,5 mg Bromocriptin keine weitere STH-Senkung.
Unter 5 mg Bromocriptin ergab sich bei den zwei damit behandelten Patienten (C.M.-A., A.M.) keine erkennbare STH-Absenkung.
7,5 mg wurden acht Patienten gegeben. Bei vier Patienten (V.G., A.M., E.F., E.T.) wurden hierunter deutlich niedrigere STH-Tagesprofilwerte festgestellt, die bei ungefähr der Hälfte des vorherigen Niveaus lagen. Eine ausreichende Senkung auf unter 250 pmol/l war jedoch nicht zu erreichen. Bei drei Patienten (C.M.-A., E.F., E.T.), bei denen TRH-Tests unter dieser Dosierung gemacht wurden, war eine verstärkte Stimulation festzustellen.
Bei einem Patienten (F.K.) erfolgte eine leichte Tagesprofilsenkung, bei zwei Patienten (A.S., K.W.) ergab sich keine Veränderung und bei einem Patienten (E.W.) ergab sich eine leichte STH-Erhöhung. Bei diesen Veränderungen sind keine Zusammenhänge zwischen der Höhe der STH-Werte vor der Therapie und der Reaktion von Bromocriptin im Tagesprofil feststellbar. Bei drei Patienten, die im Tagesprofil eine ca. 50 %-ige Senkung der STH-Werte aufwiesen, war eine verstärkte Stimulierbarkeit im TRH-Test

...

festzustellen, während bei den in den Tagesprofilen wenig reagierenden Patienten kaum Veränderungen im TRH-Testverhalten auftraten.
10 mg Bromocriptin wurden bei drei Patienten ohne eine Verbesserung der Werte gegenüber 7,5 mg Bromocriptin gegeben (F.K., E.W., A.M.). Therapieversuche mit 12,5 bzw. 15 mg Bromocriptin, die im weiteren Krankheitsverlauf bei drei Patienten durchgeführt wurden erbrachten nur leichte und nicht ausreichende Absenkungen der STH-Ausgangswerte.
Eine Therapie mit 20 mg Bromocriptin bei einer Patientin (E.W.) erbrachte eher eine Erhöhung der STH-Werte, was durch präoperatives Therapieaussetzen bestätigt wurde.
Bei einer anderen Patientin konnten 30 mg Bromocriptin zwar eine Normalisierung des Ausgangswertes im Komb.-Test bewirken, jedoch war weiter eine sehr starke Stimulierbarkeit festzustellen. Bei dieser Patientin waren jedoch die präoperativen Werte ohne Bromocriptin deutlich höher.

Bei sechs Patienten wurde als Therapie eine Operation durchgeführt. Hierbei normalisierten sich bei einer Patientin (E.F.) die Werte völlig, auch in Kontrolle nach zwei Jahren. Bei einer Patientin (K.M.) trat eine deutliche Erhöhung der STH-Werte ein, bei ihr war die Operation die erste Therapiemaßnahme. Bei einem Patienten (V.G.) blieben die Werte gegenüber 7,5 mg Bromocriptin unverändert. Vier Patienten (E.F., E.W., E.T., K.B.) zeigten postoperativ STH-Senkungen zwischen 30 und 70 % gegenüber der vorherigen Bromocriptin-Behandlung, jedoch waren bei allen außer bei E.F. die Werte deutlich zu hoch. Bei drei Patienten wurde postoperativ die Bromocriptin-Behandlung wieder aufgenommen. Bei einer Patientin (E.W.) konnte hier ein zunächst feststellbarer Anstieg der Werte durch 20 mg Bromocriptin verhindert werden, ohne eine völlige Normalisierung zu erreichen. Bei K.B. konnte durch 20 mg Bromocriptin postoperativ nahezu eine Normalisierung

...

erzielt werden, im weiteren Verlauf stiegen die Werte jedoch wieder an. Bei K.M. konnte durch 10 mg Bromocriptin eine ebenfalls nicht ausreichende Absenkung bewirkt werden.
Zwei Patienten wurden nachoperiert. K.B. hatte danach normale STH-Werte, bei K.M. waren auch nach der zweiten Operation und unter erneuter Bromocriptin-Behandlung mit 5 bzw. 30 mg Bromocriptin ansteigende STH-Werte festzustellen.
Zwei Patienten waren nach Bromocriptin-Behandlung bestrahlt worden. A.S. zeigte unter anschließender Bromocriptin-Behandlung mit 7,5 mg eine deutliche Verbesserung, bei A.M. wurde auch unter zusätzlicher Therapie mit 10 mg Bromocriptin keine Verbesserung erzielt.

5.5 Bromocriptinauswirkungen auf Prolaktin

Prolaktin wurde vor Therapiebeginn bei sechs Patienten bestimmt. Bei einem Patienten lagen normale Prolaktinwerte vor, ein Patient zeigte ein leicht erhöhtes Niveau, drei Patienten wiesen zwei- bis fünffach erhöhte Prolaktinwerte auf, ein Patient hatte ca. zehnfach erhöhte Prolaktinwerte. Bei diesem trat eine Normalisierung erst unter 15 mg Bromocriptin ein, bei den anderen war dies schon unter 5 bzw. 7,5 mg Bromocriptin zu erreichen.
Bei drei Patienten wurden die Prolaktinwerte vor Therapiebeginn nicht bestimmt, Bestimmungen unter 5 bzw. 7,5 mg Bromocriptin erbrachten Normalwerte.

5.6 Bromocriptineinwirkungen auf ACTH

Bei zehn Patienten wurden die ACTH-Werte bestimmt. Zwei Patienten, die eine Nuran-Behandlung erfuhren, zeigten eine Absenkung der ACTH-Werte, wobei bei einem Patienten vorher die Werte erhöht waren.

...

Eine Einwirkung von Bromocriptin auf die ACTH-Werte konnte bei keinem Patienten nachgewiesen werden.

5.7 Klinische Veränderungen durch Bromocriptin

Eine Besserung ihres Allgemeinbefindens äußerten unter 7,5 bis 12,5 mg Bromocriptin vier Patienten (C.M.-A., E.F., E.W., E.T.), wobei E.W. und E.T. zunächst für einige Tage über Kopfschmerzen und Schlafstörungen klagten. Drei Patienten (A.M., A.S., E.W.) hatten vermehrte Kopfschmerzen im Stirnbereich. Eine Abnahme der Weichteilschwellungen zeigte sich bei zwei Patienten (C.M.-A. und A.M.) unter 15 bzw. 10 mg Bromocriptin, bei A.M. zusammen mit Bestrahlung.
Eine Hyperphosphatämie war vor Beginn bei acht Patienten festgestellt worden. Bei drei Patienten erfolgte unter Bromocriptin eine Kontrolle. Hierbei war eine deutliche, dosisabhängige Reduktion der Serumphosphatwerte zu erkennen, teilweise wurde nahezu eine Normalisierung erreicht. Ein Patient hatte postoperativ völlig normale Phosphatwerte, bei einer Patientin war ohne Therapie bei vorher nur leicht erhöhtem Phosphatwert eine Normalisierung des Wertes erfolgt. Eine Veränderung der Röntgen-Sella-Veränderungen und der röntgenologischen Handveränderungen durch Bromocriptin konnte bei keinem Patienten festgestellt werden.
Von den zwei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus wurde bei A.M. durch Euglucon 5 und 7,5 mg Bromocriptin keine Senkung des Blutzuckers, bei A.S. durch 7,5 mg Bromocriptin plus Reduktionsdiät eine annähernde Normalisierung der Blutzuckerwerte erreicht. Bei den Patienten mit subklinischem Diabetes mellitus traten keine Veränderungen auf.
Die perimetrisch festgestellten Gesichtsfeldeinschränkungen bei zwei Patienten wurden durch die Therapie nicht beeinflußt. Während des Krankheitsverlaufes entstanden bei

...

zwei Patienten (K.M., K.S.) temporale Gesichtsfeldeinschränkungen.
Die bei einer Patientin vor Therapiebeginn festgestellte sekundäre Amenorrhoe verschwand unter 7,5 mg Bromocriptin und postoperativ.

5.8 Nebenwirkungen unter Bromocriptin

Vorübergehende leichtere Nebenwirkungen wurden als Kopfschmerzen bei drei Patienten, als Leistungsminderung bei zwei Patienten und als Obstipation geäußert. Hierbei waren Dosen von 7,5 bzw. 10 mg Bromocriptin gegeben worden. Die Ursache dieser Beschwerden kann nicht in jedem Falle der Bromocriptinwirkung zugeschrieben werden, jedoch waren nach Einnahme von Bromocriptin von den Patienten hier subjektiv andersartige Empfindungen geäußert worden als ohne diese Therapie.
Als schwerere Nebenwirkung trat bei einem Patienten ein Ulcus ventriculi auf, das nach Absetzen von Bromocriptin wieder abheilte. Eine Patientin klagte sowohl unter 5 mg sowie später unter 30 mg Bromocriptin über starke Übelkeit. Die Therapie mußte auf 20 mg Bromocriptin geändert werden. Bei einem Patienten mußte die Therapie wegen starker Kälteempfindlichkeit und Durst unter 30 bzw. 60 mg Bromocriptin abgesetzt werden. Bei einem Patienten trat eine massive Muskelschwäche der unteren Extremitäten mit Potenz- und Libidoverlust auf, was sich nach Absetzen von Bromocriptin sofort wieder besserte. Ein erneuter Therapieversuch mußte wegen derselben Beschwerden wieder abgebrochen werden.

...

Tabellarischer Anhang

C.M.-A., w., geb. 1942

STH-Werte jeweils in pmol/l

Tagesprofile

	ohne Therapie	7,5 mg Bc		15 mg Bc
h	11/76	11/77	11/77	10/78
8	243,2	340,9	352,3	590,9
12		613,6	272,7	454,5
16	195,5	568,2	704,5	545,5
20	636,4	363,6	397,7	436,4
24	877,3	545,4	772,7	818,2

TRH-Tests

	ohne Therapie	7,5 mg Bc	5 mg Bc	15 mg Bc
min	11/76	05/77	09/79	12/80
0	275	518,2	1409	524
15				
20		795,4	2045,4	687
30	579,5			
45				
60	443,2			

Insulinhypoglykämietest

ohne Therapie	7,5 mg Bc
11/76	11/77
386,4	500
265,9	420,5
354,5	954,5
1272,7	1545,4

PRL-Werte jeweils in ug/dl

Tagesprofile

	ohne Therapie	15 mg Bc
h	11/76	10/78
8	1766	13
12		6
16	850	6,6
20	1466	13,3
24	2000	8

TRH-Tests

	ohne Therapie	7,5 mg Bc	5 mg Bc	15 mg Bc
min	11/76	o5/77	09/79	12/80
0	360	65	157	17,3
20		493	766	101,2
30	2000			
60	2000			

ACTH-Werte jeweils pmol/l

Tagesprofile

	ohne Therapie	7,5 mg Bc	7,5 mg Bc	15 mg Bc
h	11/76	11/77	11/77	10/78
8	3,74	4,2	7,9	5,6
12		11,4	8,5	8,8
16	2,0	10,4	4,9	20,9
20	3,9	11,9	2,6	16,7
24	5,1	29,6	3,0	13,1

	ohne Therapie	7,5 mg Bc
min	11/76	11/77
0	2,2	11,0
15	2,9	4,3
30	4,6	6,2
45	11,2	5,4

F.K., m., geb. 1943

STH-Werte

Tagesprofile

h	12 mg Nuran 04/75	7,5 mg Bc 04/75	ohne Therapie 07/75
8	465,9	738,6	1136,6
12	2181,8	659,1	1590,9
16	1000	568,2	1681,8
20	1000	1068,2	2045,5
24	341	954,5	909,1

TRH-Tests

min	12 mg Nuran 04/75	7,5 mg Bc 04/75
0	477,3	852,3
10	443,2	715,9
20	431,8	659
30	397,7	420,5
40	488,6	568,2
50	443,2	580
60	636,4	613,6

TRH-Tests

min	ohne Therapie 07/75	10 mg Bc 09/75
0	931,8	568,2
30	681,8	443,2
60	568,2	409,1

Insulinhypoglykämietests

	12 mg Nuran 04/75	ohne Therapie 07/75	10 mg Bc 09/75
20	818,2	1022,7	1409
40	1036,3	2090,1	3181,8
60	1590,9	1886,6	2613,6
90	977,3	772,7	2181,8
120	909,1	795,4	1636,6

STH-Werte

L-Arginin-Tests

	nach Dm, ohne Bc	7,5 mg Bc	nach Dm, 7,5 mg Bc	10 mg Bc
min	04/75	04/75	04/75	09/75
-30	840,9	772,7	602,3	886,4
0	636,4	613,6	488,6	909,1
15	520,5	488,6	511,4	772,7
30	795,4	602,3	545,5	704,5
45	1965,9	1113,6	1045,4	1454,5
60	1954,5	1409	1681,8	2272,7
90	1250	1284	1000	1818,2
120	840,9	659,1	1072,7	1590,9

ACTH-Werte

TRH-Tests

	12 mg Nuran	7,5 mg Bc	ohne Therapie	10 mg Bc
min	04/75	04/75	07/75	09/75
0	0,2	52,4	76,3	23,1
10	25,8	43,2		
20	0,2	38,5		
30	0,2		38,5	52
40	0,2	110		
50	0,2	176,2		
60	0,2	16,2	26,2	9,3

E.F., w., geb. 1921

STH-Werte

Tagesprofile

	ohne Therapie	7,5 mg Bc	ohne Bc	post-op.	31.01.79
h	05/76	11/77	12/77	02/79	02/79
8	613,6	568,2	613,6	18,18	45,5
12	659	245,5	245,5		159,1
16	1272,7	443,2	977,9	20,9	29,1
20	1500	977,3	581,8		81,8
24	1054,5	659,1	500		281,8

TRH-Tests

	ohne Therapie
min	06/76
0	977,3
30	4090,9
60	2727,2

TRH-Tests

	7,5 mg Bc	post-op.
min	11/77	09/81
0	613,6	306
15		
30	6818,1	408
45		
60	4545,4	
90		

Komb.-Tests

	12,5 mg Bc	30 mg Bc	ohne Bc	post-op. ohne Bc
	05/78	07/78	01/79	01/79
	295,5	195,5	545,5	72,1
			9090,8	63,6
			8181,8	54,5
	1477,3	2227,2	5818,1	
			2909,0	372,7
			1136,4	

PRL-Werte

Tagesprofile

h	7,5 mg Bc 11/77	ohne Bc 12/77
8	33,3	700
12	5,3	560,7
16	6,7	766,7
20	16,7	716,7
24	16,7	550

TRH-Tests

min	ohne Therapie 06/76	7,5 mg Bc 11/77	post-op. 09/81
0	133,3	40	16
30	766,7	253,3	61,2
60	300	100	

Komb.-Tests

min	12,5 mg Bc 05/78	30 mg Bc 07/78	ohne Bc 01/79	post-op. ohne Bc 01/79
0	12,7	8,7	160	80
15			868,7	293,3
30			800	293,3
45	160	51,7	766,7	
60			733,3	416,7
90			400	

ACTH-Werte

Tagesprofile

	ohne Therapie	7,5 mg Bc	ohne Bc	post-op.31.01.79
h	05/76	11/77	12/77	02/79
8	10,8	3,4	18,65	11,56
12	1	6,9	6,78	
16	5,4	6,78	7,4	12,1
20	2,77	9,69	5,42	
24	4,62	7,77	3,7	

Komb.-Tests

	12,5 mg Bc	30 mg Bc	ohne Bc	post-op. ohne Bc
min	05/78	07/78	01/79	01/79
0	6,45	7,62	15,4	16,2
15			19,42	10,8
30			19,42	15,4
45	38,75	37	37	
60			34,57	64,3
90			17,32	

E.W., w., geb. 1941

STH-Werte

Tagesprofile

	ohne Therapie	7,5 mg Bc	10 mg Bc	ohne Therapie	post-op.
h	08/76	06/77	02/78	01/79	02/79
8	1772,7	1681,8	1545,5	1227,3	727,3
12	1818,2	3636,3	1500	1454,5	704,5
16	1863,6	2045,5	1727,3	1000	704,5
20	1454,5	1409,1	1636,3	954,5	568,2
24	1181,8	1181,8	1181,8	600	636,4

TRH-Tests

	ohne Therapie	7,5 mg Bc	12,5 mg Bc	20 mg Bc	post-op.	7,5 mg Bc
min	08/76	06/77	04/78	08/78	02/79	02/81
0	1363,6	909,1	795,4	1136,4	500	729
20					727,3	707
30	1454,5	727,3	909,1	1227,3		
60	1340,9	454,5				

TRH-Tests			Komb.-Tests		
	15 mg Bc	20 mg Bc	12,5 mg Bc	ohne Therapie	post-op.
min	09/81	01/82	02/78	01/79	04/79
0	623	583	1477,3	763,6	454,5
15			2363,6	2000	500
20	644	617			
30			2500	2636,3	477,3
45			2272,7	1909,1	
60			1681,8	1500	522,7

STH-Einzelwerte

ohne Therapie	7,5 mgBc	post-op.+ 7,5 mg Bc	12,5 mg Bc	20 mg Bc
10/76	11/76	01/80	07/81	03/82
909,1	809,1	540,4	706	458

PRL-Werte

Tagesprofile

	ohne Therapie	7,5 mg Bc	10 mg Bc	post-op.
h	08/76	06/77	02/78	02/79
8	320	46,7	24,7	220
12	307	50	17,3	253,3
16	266,7	70	17,7	240
20	353,3	56,7	15,7	246,7
24	393,3	28	21,3	286,7

TRH-Tests

	ohne Therapie	7,5 mg Bc	12,5 mg Bc	20 mg Bc
min	08/76	06/77	04/78	08/78
0	286,7	213,3	239,7	173,1
15				
30	480		319,6	253,0
45				
60	333,3			

Komb.-Tests

	12,5 mg Bc	ohne Therapie	post-op.
	02/78	01/79	04/79
	213,1	373,3	133,3
	705,9	366,7	253,3
	735	400	206,7
	1052,2	383,3	
	639,3	333,3	186,7

ACTH-Werte

Tagesprofile

	7,5 mg Bc	10 mg Bc
h	06/77	02/78
8	4,6	8,0
12	3,7	10,2
16	4,6	6,9
20	40	4,9
24	4,6	4,9

Komb.-Tests

	12,5 mg Bc	ohne Therapie	post-op.
min	02/78	01/79	04/79
0	11,09	15,1	13,1
15	6,16	10,0	5,9
30	3,1	11,6	8,5
45	7,7	13,9	
60	1,1	12,6	15,4

E.T., w., geb. 1943

STH-Werte

Tagesprofile

	ohne Therapie	7,5 mg Bc	post-op.	post-apopl.
h	07/75	10/75	06/77	08/80
8	2727,2	2386,4	1409,1	63,6
12	4773,6	1318,2	1022,7	
16	3863,3	1909	1863,6	43,6
20	1945,5	1772,7	1045,5	
24	3750	1590,9	1136,4	75

TRH-Tests

	ohne Therapie	7,5 mg Bc
min	07/75	10/75
0	2954,5	2954,5
30	4750	8863,5
60	3522,7	5681,8

TRH-Tests

	post-op.	post-op.	ohne Therapie, postapopl.		2,5 mg Bc	ohne Therapie
min	06/77	09/78	04/80	08/80	11/81	01/82
0	1363	863,6	113,6	63,6	70	134
20		1590,9	118,2	147,7	100	131
30	1454,5					
60	931,8					

Insulinhypoglykämietests

min	ohne Therapie 07/75	post-op. 06/77
0	1500	1863,6
15		1386,3
20	1022,7	
30		1181,8
40	1681,8	
45		1636,6
60	1409	
90	1318,2	
120	1409	

PRL-Werte

Tagesprofile

h	post-op. 06/77	post-apopl. 08/80
8	516,7	233
12	136,7	
16	253,3	199,8
20	90	
24	50	259,7

TRH-Tests

min	post-op. 06/77	post-op. 09/78	post-apopl., ohne Therapie 04/80
0	552,7	333	199,8
20		666	
30	150,5		
60	133,2		

TRH-Tests

min	2,5 mg Bc 11/81	ohne Therapie 01/82
0	12	58,6
20	12	75,9

ACTH-Werte

Tagesprofile

h	post-op. 06/77	post-apopl. 08/80
8	2,8	3,9
12	2,6	
16	5,6	9,8
20	6,5	
24	9,3	6,8

K.B., m., geb. 1946

STH-Werte

Tagesprofile

h	ohne Therapie 03/75	post-op. 11/75	post-op. 01/76	20 mg Bc 09/77	20 mg Bc 09/77
8	4886,3	1909	886,4	222,7	154,5
12	2777,2	1136,4		179,5	
14					300
16	3977,2	1136,4	1090,9	163,6	
20	5227,2	2045,4		340,9	1681,8
22	4659				
24			372,7		
2					3022,7
3			1409		

TRH-Tests

min	post-op. 01/76	3 Tage nach 20 mg Bc 09/77	nach 2.OP ohne Bc 03/82	Komb.-Tests 30 mg Bc 07/78	60 mg Bc 03/79
0	1045,4	2090,9	82	727,3	227,3
10	1454,5				772,7
20	1909	4204,5	67	954,5	772,7
30					954,5
40		3318,1		954,5	
60					1590,9

PRL-Werte

	TRH-Tests		Komb.-Tests	
	3 Tage nach 20 mg Bc	nach 2. OP ohne Bc	30 mg Bc	60 mg Bc
min	09/77	03/82	07/78	03/79
0	12,7	10,6	3,3	3,3
10				5,7
20	14	44,1	14,6	6
30				4,7
40	11,7		9,7	
60				3,3

ACTH-Werte

	TRH-Test	Komb.-Tests	
	post-op	30 mg Bc	60 mg Bc
min	01/76	07/78	03/79
0	5,09	< 1	10,8
10			7,7
20	2,64	< 1	13,9
30			11,1
40	5,95	< 1	
60			13,1

K.M., w., geb. 1945

STH-Werte

Tagesprofile

h	post-op., + 10 mg Bc 11/76	01/77	post-op, ohne Bc 01/77	post-op. + 5 mg Bc 08/77
8	659,1	704,5	1022,7	418,2
12	204,5	3636,3	352,3	590,9
16	1363,3	1363,3	284,1	550
20	840,9	511,4	344,5	363,6
24	772,7	127,3	386,4	377,3

TRH-Tests

min	post-op, ohne Bc 08/75	10 mg Bc 10/76	10 mg Bc 01/77	post-op + 5 mg Bc 08/77	post-apopl. 04/81	30 mg Bc 02/82
0	2500	1113,62	463,6	495,4	263	400
20					1475	1000
30	3295,4	2681,8	1500	613,6		
60	2500	1386,3	977	513,6		

Glukosebelastungstests

	post-op + 10 mg Bc	post-op. + 5 mg Bc	post-apopl.
min	11/76	08/77	04/81
0	327,3	336,4	690
30	559,1	240,9	1611
60	813,6	613,6	2607
90	772,7		2232
120	840,9	300	1686
180		568,2	1566

STH-Einzelwerte

präoperativ I	post-apopl., ohne Bc	20 mg Bc
06/75	04/81	03/82
954,5	432	754

PRL-Werte

Tagesprofile

	post-op. + 10 mg Bc	post-op. + 5 mg Bc
h	11/76	08/77
8	492	250,4
12	699,2	206,4
16	399,5	179,8
20	239,7	166,5
24	486,1	326,3

TRH-Tests

	10 mg Bc	10 mg Bc
min	10/76	01/77
0	233	290,4
30	399,5	383,6
60	253	666

TRH-Tests

	post-op. + 5 mg Bc	post-apopl.
min	08/77	04/81
0	200	0,5
20		2,6
30	699,2	
60	306,3	

ACTH-Werte

Tagesprofile

	post-op. + 10 mg Bc	post-op. + 5 mg Bc
h	11/76	08/77
8	9,7	10,2
12	7,3	14,8
16	8,2	6,2
20	4,4	7,7
24	4,4	8,3

A.S., m., geb. 1922

STH-Werte

Tagesprofile

	ohne Bc	mit 12 mg Nuran		7,5 mg Bc	7,5 mg Bc	nach Bestrahlung mit 5000 RHD		
						ohne Bc	ohne Bc	7,5 mg Bc
h	09/73	01/74	01/75	04/76	01/78	10/79	11/79	10/81
8	1909	422,7	818,2	1272,7	772,7	1818,2	2363,6	534
12	1022,7	427,3	2090,9	1068,2	1045,4			
16	1181,8	477,3	863,6	909,1	1090,9	1272,7	1636,3	806
20	886,4	386,4		2000	1454,5			
24	1227,3		1568,2	1022,7	954,5	954,5	1409	646

TRH-Tests

	ohne Bc	mit 12 mg Nuran			7,5 mg Bc	7,5 mg Bc
min	01/74	01/75	01/75	03/76	04/76	01/78
0	818,2	1454,5	1159	1284	863,6	1500
10	818,2	1977,2	2136,3			
20	568,2	2295,4	2295,4			
30		2659	2181,8	2840,9	1454,5	2500
40	672,7	2045,4	1545,5			
50	818,2	1590,9	1386,3			
60	772,7	1636,3	1068,2	1545,5	909,1	1727,3

ACTH-Werte

Tagesprofile

	ohne Bc	mit 12 mg Nuran
h	09/73	01/75
8	9,8	20
16	10,1	16
24	8,3	16

TRH-Tests

	ohne Bc	mit 12 mg Nuran	
min	01/74	01/75	03/76
0	50,9	71,2	12,6
10	61	11,1	
20	81,4	0,2	
30	73,7	0,2	16,8
40	55,9	16,9	
50	77,1	19,3	
60	53,4	15,4	24,5

A.M., m., geb. 1939

STH-Werte

Tagesprofile

	ohne Therapie	7,5 mg Bc	nach 6000 RHD + 10 mg Bc
h	05/77	05/77	12/78
8	818,2	554,5	1500
12	836,4	327,3	284,1
16	1227,3	204,5	1068,2
20	1045,5	22,7	841
24	136,5	413,6	1772,7

TRH-Tests			Insulinhypoglykämietest	
	5 mg Bc	10 mg Bc	5 mg Bc	10 mg Bc
min	12/77	01/78	12/77	01/78
0	705	209,1	1545,4	2136,6
15			1363,6	1363,6
30	3636,3	3181,8	1363,6	1136,3
45			2091	1090,9
60	2500	2136,3		

PRL-Werte

TRH-Tests

	5 mg Bc	10 mg Bc
min	12/77	01/78
0	12,3	8,3
30	68,3	156,7
60	43,3	70

ACTH-Werte

Insulinhypoglykämietests

	5 mg Bc	10 mg Bc
min	12/77	01/78
0	1,1	6,47
15	4,93	17,57
30	42,3	13,9
45	6,2	3,7

K.W., m., geb. 1917

STH-Werte

Tagesprofile

h	ohne Bc 10/76	ohne Bc 04/77
8	404,5	659
12	772,7	590,9
16	381,8	886,3
20	284,1	1409,1
24	370,5	750

TRH-Tests

min	ohne Bc 03/76	2,5 mg Bc 06/76	ohne Bc 10/76	ohne Bc 04/77	ohne Bc 03/81
0	579,5	500	554,5	613,6	319
20					397
30	727,3	577,3	500	804,5	
60	556,8	409,1	340,9	57,7	

LH-RH-Tests

min	2,5 mg Bc 06/76	ohne Bc 10/76
0	477,3	381,8
30	352,3	393,2
60	397,7	415,9

PRL-Werte

TRH-Tests

	2,5 mg Bc	ohne Bc	ohne Bc	ohne Bc
min	06/76	10/76	04/77	03/81
0	32	48	25,3	29,3
30	113,2	170,5	293	
60	70,6	119,9	83,9	

ACTH-Werte

Tagesprofile

	ohne Bc	ohne Bc
h	10/76	04/77
8	1,1	8,8
12	7,7	7,9
16	2,6	5,9
20	1,1	10,1
24	1,1	11,5

V.G., m., geb. 1957

STH-Werte

Tagesprofile

	12 mg Nuran	ohne Therapie	7,5 mg Bc	7,5 mg Bc	post-op.
h	09/73	11/75	11/79	12/79	07/80
4	1181,8				
8		1340,9	909,1	654,5	1272,7
10	1181,8				
12	1409				
14	1181,8				
16		1363,6	954,5	454,5	1181,8
18	1068,2				
20		1272,7			
24	1227,3	1430,8	818,2	781,8	445,4

STH-Einzelwerte

15 mg Bc	ohne Bc	post-op.
04/80	06/80	12/80
1363,6	2454,5	840

TRH-Tests

	ohne Therapie		post-op.	nach Bestrahlung
min	12/75	07/79	10/80	03/81
0	772,7	1045,4	777	714
15				
20	8863,5	1795,4	9360	6480
30	8636,3			
45				
60	6818,1			
120	1727,3			

Insulinhypoglykämietests

12 mg Nuran	ohne Therapie	7,5 mg Bc
11/73	11/75	11/79
1545,4	1545,4	1454,5
1091	1227,3	11136
1136,4		8409
1772,7	1568,2	6136,3
2386,3	1318,2	3454,5
1409,1	1090,9	

PRL-Werte

Tagesprofile

	7,5 mg Bc	7,5 mg Bc
h	11/79	12/79
8	70,9	5,9
16	70	7,2
24	90	8,7

6. Diskussion

Den Patienten, die an einer Akromegalie erkrankten, kann heute durch die Medizin in verschiedener Weise geholfen werden. Eine bewährte Methode, wenn auch in Einzelheiten immer wieder verändert, besteht in der Operation des STH-produzierenden Adenoms. Meist wird heute über den transsphenoidalen Zugangsweg operiert, der den transkranialen weitgehend abgelöst hat (22). Durch diese Operation kann der STH-Spiegel in 70 - 80 % der Fälle normalisiert werden (36). Bei 20 % der Patienten entsteht eine Hypophyseninsuffizienz, bei 3 - 5 % eine Liquorrhoe und Meningitis (35). Weiter bestehende pathologische TRH-, LH-RH-Tests weisen aber daraufhin, daß häufig stimulierbare Resttumore übrigbleiben (1).

Eine weitere Therapiemöglichkeit bietet die Hochvoltbestrahlung. Erfolgversprechend scheint vor allem eine Bestrahlung mit 4.000 - 5.000 rad zu sein. Eastman,Gordon und Roth konnten in einer Verlaufsbeobachtung an 47 Patienten über 2, 5 und 10 Jahre eine deutliche Senkung der STH-Werte bei 81 %, bei 69 % eine Normalisierung feststellen. Ebenso ergab sich eine deutliche Besserung der klinischen Symptome (11).

Die Senkung der STH-Werte und die Besserung der klinischen Symptomatik tritt jedoch erst nach Jahren ein. Auch tritt nach der Bestrahlung häufig eine partielle oder totale Hypophyseninsuffizienz auf. Bei 30 - 45 % der Patienten wurde nach 10 Jahren eine sekundäre Insuffizienz der Gonaden, bei 30 % eine Nebennierenrindeninsuffizienz und bei 10 % eine Insuffizienz der Schilddrüse gefunden (11).

Eine schnellere Normalisierung durch Protonenbestrahlung wurde von Kjellberg festgestellt (28), wird jedoch von Eastman bezweifelt (11).

Die Implantation radioaktiver Partikel, vor allem Yttrium 90, Iridium 192 und Au 198 auf transnasalem oder transsphenoidalem Wege wird bei Tumoren, die die Sellagrenzen nicht überschritten haben, durchgeführt. Quabbe berichtet über eine

...

Senkung der STH-Werte bei allen seinen 35 Patienten; es entstehen jedoch häufig, oft erst nach Jahren, Anzeichen einer Hypophyseninsuffizienz (35).
Es stehen also durchaus potente invasive Therapiemethoden zur Verfügung, die jedoch auch Risiken und Nebenwirkungen haben. Als Alternative bietet sich die Behandlung mit Bromocriptin an. Die Krankenunterlagen von 11 damit behandelten Patienten liegen dieser Arbeit zugrunde.
Nicht leicht zu beurteilen ist die Aussagefähigkeit der klinischen Symptome und ihre Entwicklung unter der Therapie. Es handelt sich ja um subjektive Aussagen, die nicht objektiv meßbar sind. Gegenüber den Angaben von Davidoff (7) fällt bei unseren Patienten die geringe Anzahl von Angaben über Amenorrhoe und über Impotenz auf. Die übrigen subjektiven Veränderungen werden in ähnlicher Häufigkeit wie bei unseren Patienten beschrieben. Die Unterschiede lassen sich einerseits durch die relativ geringe Zahl unserer Patienten erklären, andererseits durch psychische Hemmungen, etwa Impotenz zuzugeben.
Bei den klinisch erhobenen Befunden fällt die Häufigkeit des Carpaltunnelsyndroms sowie der Hyperphosphatämie auf. Eine Erklärung hierfür kann nicht gegeben werden.
Eine Verringerung der Weichteilschwellungen konnte bei nur zwei Patienten unter 10 bzw. 15 mg Bromocriptin festgestellt werden, bei vier Patienten finden sich Angaben über ein subjektiv besseres Allgemeinbefinden unter 7,5 - 12,5 mg Bromocriptin. Auch wurde von den Patienten nicht über eine anhaltende Besserung der Kopfschmerzen berichtet. Dies ist deutlich weniger als nach anderen Autoren zu erwarten wäre. Wass fand bei 97 % seiner Patienten eine Besserung der klinischen Symptomatik (52).
Ein deutlicher Erfolg konnte bei der Hyperphosphatämie durch Bromocriptin erreicht werden, während die Blutzuckerwerte durch die Bromocriptintherapie nur bei einem Patienten im Sinne einer Blutzuckersenkung verändert wurden. Bei den vier Patienten mit subklinischem Diabetes mellitus und bei einem Patienten mit manifestem Diabetes mellitus konnten keine Veränderungen festgestellt werden. Eine regel-

...

mäßige Kontrolle über Glukosetoleranztests erfolgte jedoch nicht, so daß eine Aussage über den Einfluß des Bromocriptin nicht gemacht werden kann.
Als Nebenwirkungen wurden unter der Dosierung von 7,5 bzw. 10 mg Bromocriptin anfangs verstärkte Kopfschmerzen geäußert. Schwerwiegender waren ein Ulcus ventriculi bei einem Patienten sowie eine massive Muskelschwäche mit Potenzverlust.
Kay und Pearson berichteten über eine psychotische Symptomatik bei einer Patientin unter 7,5 mg Bromocriptin (27), Steinbeck und Dunn berichteten über Verwirrtheitszustände bei Patienten, die mit über 15 mg Bromocriptin behandelt wurden (43, 10). Sachdev beschreibt vorübergehende Übelkeit, Verstopfung und unter 60 mg Bromocriptin Muskelkrämpfe bei seinen Patienten. Übelkeit und Verstopfung wurden bei unseren Patienten als vorübergehende Beschwerden zweimal genannt.
Der Einfluß von Bromocriptin auf die STH-Werte erbrachte den besten Erfolg mit 7,5 mg. Hier hatten vier von acht Patienten ungefähr 50 % niedrigere Werte, ohne daß jedoch eine Normalisierung erreicht wurde. Eine Erhöhung der Dosis auf bis zu 60 mg Bromocriptin erbrachte nur bei einem Patienten postoperativ einen zusätzlichen Erfolg. Auffällig war die verstärkte Stimulierbarkeit im TRH-Test bei den Patienten, die am stärksten auf Bromocriptin im Tagesprofil reagierten. Ishibashi stellte fest, daß bei Patienten, die unter 5 mg Bromocriptin normale STH-Werte hatten, weiterhin eine TRH-induzierte Stimulierbarkeit von STH vorlag (24). Dies ist erklärbar durch die Annahme eines gemeinsamen Wirkmechanismus von TRH und Bromocriptin. Durch Versuche an isoliertem Adenomgewebe unterstützte Ishibashi 1978 diese Überlegung (25).
Eine Veränderung der Wirksamkeit von Bromocriptin durch Operation oder Bestrahlung kann aus unseren Ergebnissen nicht abgeleitet werden. Auch postoperativ und nach Bestrahlung konnte nur bei einem Patienten nahezu eine Normalisierung mit 20 mg Bromocriptin erreicht werden, Bei zwei anderen Patienten konnte eine zuvor nicht ausreichende Absen-

...

kung bewirkt werden.
Die Prolaktinwerte wurden bei allen Patienten durch Bromocriptin normalisiert, die höchste hierbei eingesetzte Dosierung betrug 15 mg Bromocriptin. Die Prolaktinsekretion wurde in allen vorliegenden Untersuchungen als sehr gut durch Bromocriptin beeinflußbar beschrieben (24, 25, 52).
Dagegen ist die Beeinflußbarkeit von Akromegalie durch Bromocriptin in der Literatur umstritten. Liuzzi, Wass, Besser beschreiben eine deutliche Senkung von STH unter 5 - 20 mg Bromocriptin bei den meisten Patienten (35, 52, 4). Corston (6) berichtet über eine Tumorverkleinerung unter 10 mg Bromocriptin. Spark verwendete Bromocriptin in einer Dosierung mit 7,5 bis 25 mg als Zusatzbehandlung nach Operation und Bestrahlung. Zwei seiner Patienten hatten erhöhte STH-Werte, alle einen Tumor. Er stellte einen deutlichen Rückgang des Tumors unter Bromocriptin fest (45).
Lindholm untersuchte die Wirkung von Bromocriptin im Vergleich zu Placebo bei 18 akromegalen Patienten. Er konnte keinen signifikanten Wirkungsunterschied feststellen (34). Salti konnte bei drei Patienten keinen Wachstumsstop eines STH-produzierenden Hypophysentumors durch 5 - 10 mg Bromocriptin über 6 bzw. 12 Monate erreichen (41). Auch bei unseren Patienten konnte keine Beeinflussung der Tumorgröße festgestellt werden.
Unsere Ergebnisse zeigen eine Beeinflußbarkeit sowohl vor als auch nach Operation oder Bestrahlung bei 50 bzw. 70 % unserer Patienten. Es konnten Senkungen um ca. 50 % der Ausgangswerte im Tagesprofil bzw. bei den Ausgangswerten der Testverfahren erreicht werden. Eine völlige Normalisierung wurde mit Bromocriptin allein nicht erzielt. Die Besserungsmöglichkeit der klinischen Symptome durch Bromocriptin ist nach unseren Unterlagen unzureichend, die Hyperphosphatämie war jedoch gut zu beeinflussen. Prolaktinsezernierende Tumoren zeigten sich als sehr empfindlich

...

gegenüber Bromocriptin. Sowohl für die Beeinflussung der STH- als auch der Prolaktinwerte sollte zunächst eine Therapie mit einer Bromocriptindosierung bis zu 10 mg versucht werden. Ein Therapieversuch mit Bromocriptin ist sicher vor allem bei den Patienten sinnvoll, die keine supraselläre Tumorausdehnung zeigen und die nicht oder noch nicht einer chirurgischen oder radiologischen Therapie zugeführt werden wollen oder können. Die Bromocriptintherapie empfiehlt sich hier auch unter dem Aspekt der relativ geringen Nebenwirkungsrate.

...

7. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit dem Verlauf der Krankengeschichten von 11 Patienten, die an Akromegalie erkrankten. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum der sechs männlichen und fünf weiblichen Patienten erstreckte sich auf 65,5 Moante. Das durchschnittliche Alter der Patienten bei der ersten stationären Aufnahme war 37 Jahre und 6 1/2 Monate. Ein Patient starb während des Beobachtungszeitraumes.
Vergrößerung der Weichteile bei zehn, Kopfschmerzen bei sieben, Hyperhidrosis bei vier, Leistungsminderung bei vier und ein Tieferwerden der Stimme bei drei Patienten waren die häufigsten Beschwerden bei der Aufnahme. Bei neun Patienten wurde eine Struma festgestellt, drei davon mit einer Hypothyreose verbunden. Acht Patienten hatten eine Hyperphosphatämie, sechs einen Diabetes mellitus, fünf ein Carpaltunnelsyndrom und vier Patienten wiesen Herzveränderungen auf.
Therapieerfolge durch Bromocriptin waren bei den klinischen Symptomen im Sinne einer Besserung des Allgemeinbefindens bei vier Patienten unter 7,5 mg bis 12,5 mg, einer Abnahme der Weichteilschwellungen bei zwei Patienten unter 10 bzw. 15 mg Bromocriptin zu erreichen. Eine Absenkung der Phosphatwerte konnte bei sechs Patienten erzielt werden. Die Blutzuckerwerte normalisierten sich bei einem von zwei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus.
Die STH-Werte wurden bei vier von acht Patienten unter einer Dosierung von 7,5 mg Bromocriptin um ca. 50 % der Ausgangswerte abgesenkt. Bei drei der vier Patienten war dabei eine verstärkte Stimulierbarkeit im TRH-Test festzustellen. Höhere Bromocriptin-Dosierungen mit 10 bis 30 mg erbrachten nur bei einer Patientin unter 30 mg eine weitere Absenkung. Sechs Patienten wurden einer Operation zugeführt. Bei einem Patienten normalisierten sich postoperativ die STH-Werte, bei vier Patienten wurde eine 30 bis 70 %-ige Absenkung erreicht.

...

Zwei Patienten wurden einer Nachoperation unterzogen, wobei sich die STH-Werte bei einer Patientin normalisierten. Einer Bestrahlung unterzogen sich zwei Patienten. Danach war bei einem Patienten keine Veränderung festzustellen, bei dem anderen Patienten befanden sich die STH-Werte im Normbereich.
Prolaktin war bei fünf Patienten erhöht, bei allen zeigte Bromocriptin sich voll wirksam. Ein Einfluß auf ACTH durch Bromocriptin konnte nicht festgestellt werden.

8. Literaturverzeichnis

1) Arafah, B.M., Brodkey, J.S., Kaufman, B., Velasco, M., Manni, A., Pearson, O.H.: (1980)
Transsphenoidal microsurgery in the treatment of acromegaly and gigantism.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 50, 578 - 586

2) Benker, G., Sandmann, K., Tharandt, L., Hackenberg, K., Reinwein, D.: (1979)
Gel filtration studies of serum growth hormone in acromegaly following bromocriptine administration
Horm. Res. 11, 151 - 160

3) Besser, G.M., Mortimer, C.H., Carr, D., Schally, A.V., Coy, D.H.: (1974)
Growth hormone release inhibiting hormone in acromegaly
Br. Med. J. 1, 352 - 355

4) Besser, G.M., Wass, J., Thorner, M.O.: (1978)
Acromegaly-results of long term treatment with bromocriptine
Acta Endocrinol. (Suppl.) (Copenh.) 216, 131 - 146

5) Bleuler, M.: (1954)
Endokrinologische Psychiatrie
7. Aufl., Thieme, Stuttgart

6) Corston, R.N.: (1980)
Bromocriptine as sole treatment for acromegaly
Br. Med. J. 280, 254

7) Davidoff, L.M.: (1926)
Studies in acromegaly.
III: The anamnesis and symptomatology in one hundred cases
Endocrinology 10, 461 - 483

8) Del Pozo, Friesen, H., Burmeister, P.: (1973)
Endocrine profile of a specific prolactin inhibitor: Bromoergocriptine
Schweiz. Med. Wochenschr. 103, Nr. 23, 847 - 848

9) Dimond, R.C., Wartofsky, L., Rosen, S.W.: (1974)
Heterogenity of circulating growth hormone in acromegaly
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39, 1133 - 1137

...

10) Dunn, P.J., Donald, R.A., Espiner, E.A.: (1977)
Bromocriptine suppression of plasma growth hormone in acromegaly
Clin. Endocrinol. (Oxf.) 7, 273 - 281

11) Eastman, R.C., Gorden, P., Roth, J.: (1979)
Conventional supervoltage irradiation is an effective treatment for acromegaly
J. Clin. Endocrinol. Metab. 48, 931 - 940

12) Flückiger, E., Wagner, H.R.: (1968)
2-Br- -ergocryptin: Beeinflussung von Fertilität und Laktation bei der Ratte
Experientia 24, 1130 - 1131

13) Flückiger, E.: (1978)
Effects of bromocriptine on the hypothalamo-pituitary axis
Acta Endocrinol. (Suppl.) (Copenh.) 216, 111 - 117

14) Franks, S., Jacobs, H.S., Nabarro, J.D.N.: (1976)
Prolactin concentrations in patients with acromegaly: clinical significance and response to surgery
Clin. Endocrinol. (Oxf.) 5, 63 - 69

15) Frantz, A.G., Rabkin, M.T.: (1965)
Effects of estrogen and sex difference on secretion of human growth hormone
J. Clin. Endocrinol. Metab. 25, 1470 - 1480

16) Gagliardino, J.J., Martin, J.M.: (1968)
Stimulation of growth hormone secretion in monkeys by adrenalin, pitressin and adenosine - 3',5'-cyclic monophosphoric acid
Acta Endocrinol. (Copenh.) 59, 390 - 396

17) Gemzell, C.A., Li, C.H.: (1958)
Estimation of growth hormone content in a single human pituitary
J. Clin. Endocrinol. 18, 149 - 157

18) Glick, S.M., Roth, J., Yalow, R.S., Berenson, S.A.: (1963)
Immunoassay of human growth hormone in plasma
Nature 199, 784 - 787

...

19) Goodman, A.D., Tannenbaum, R., Rabinowitz, D.: (1972)
Existence of two forms of immunoreactive growth hormone plasma
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35, 868 - 878

20) Gorden, P., Hendricks, C.M., Roth, J.: (1973)
Evidence for 'big' and 'little' components of human plasma and pituitary growth hormone
J. Clin. Endocrinol. Metab. 36, 178 - 184

21) Grauwiler, J., Griffith, R.W.: (1974)
Acute toxicity studies with 2-bromo- -ergocryptine mesylate (CB 154)
Med. Science Biochemistry 2, 227 - 238

22) Hardy, J., Robert, F., Somma, M., Vezina, J.C.: (1973)
Acromegalic-gigantisme Traitement chirurgical par exérèse transsphénoidale de l'adénome hypophysaire
Neurochirurgie Vol. 19 (Suppl. 2), 1 - 184

23) Ikkos, D., Luft, R., Gemzell, C.A., Almquist, S.: (1962)
Effect of human growth hormone on glucose tolerance and some intermediary metabolites in men
Acta Endocrinol. (Copenh.) 39, 547 - 566

24) Ishibashi. M., Yamaji, T., Kosaka, K.: (1977)
Effect of bromocriptine on TRH-induced growth hormone and prolactin release in acromegalic patients
J. Clin. Endocrinol. Metab. 45, 275 - 279

25) Ishibashi, M., Yamagi, T.: (1978)
Effect of TRH and Bromocriptine on growth hormone and prolactin secretion in perfused pituitary adenoma tissues of acromegaly
J. Clin. Endocrinol. Metab. 47, 1251 - 1256

26) Karlson, P.: (1974)
Kurzes Lehrbuch der Biochemie
9. Aufl., Thieme, Stuttgart, 334

27) Kay, C., Pearson, B.C.: (1981)
Mental discorders from low-dose bromocriptine
N. Engl. J. Med. 305, 381 - 385

...

28) Kjellberg, R.N., Kliman, B.: (1976)
Treatment of acromegaly by proton hypophysektomy, 392 - 400
in: Mortley, T.P.: Current Controversies in Neurosurgery
Saunders, Philadelphia

29) Klein, Reinwein: (1978)
Endokrinologie
8. Aufl., Schattauer-Verlag

30) Labhardt, A.: (1978)
Klinik der inneren Sekretion
2. Aufl.Springer, Berlin 106 - 196

31) Li, C.H.: (1968)
The chemistry of human pituitary growth hormone: 1956 - 66, 8
in: Pecile und Müller: Growth hormone, Amsterdam
Excerpta Med. Found. 22,3

32) Li, C.H., Dixon, J.S., Liu, W.K.: (1969)
Human pituitary growth hormone
XIX: The primary structure of the hormone
Arch. Biochem. Biophys. 133, 70 - 91

33) Li, C.H., Dixon, J.S.: (1971)
Human pituitary growth hormone
XXXII: The primary structure of the hormone: revision
Arch. Biochem. Biophys. 146, 233 - 236

34) Lindholm, J., Rijshede, J., Vestergaard, S.,
Pharm, B.: (1980)
No effect of Bromocriptine in Acromegaly
N. Engl. J. Med. 861 - 864

35) Liuzzi, A., Chiodini, P.G., Botalla, L.: (1974)
Decreased plasma growth hormone levels in acromegalics
following CB 154 administration
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38, 910 - 912

36) Quabbe, H.J.: (1982)
Treatment of acromegaly by transsphenoidal operation,
90-Yttrium Implantation and Bromocriptine:
Results in 230 Patients
Clin. Endocrinol. 16, 107 - 119

...

Lebenslauf

Am 7. Februar 1952 wurde ich, Martin Kraiß, als Sohn von Otto und Margot Kraiß, geb. Keppler in Stuttgart geboren. Dort ging ich von 1959 - 1963 in die Heusteigschule. Weiteres Wissen erwarb ich von 1963 an im Karls-Gymnasium, ebenfalls in Stuttgart, wo ich auch 1971 meine Reifeprüfung ablegte.

Nach einem Semester Biologie an der Universität Hohenheim, erhielt ich zum Sommersemester 1972 die Zulassung zum Medizinstudium, ebenfalls in Hohenheim.

1973 setzte ich mein Studium an der Universität Tübingen bis zum 2. Teil des Staatsexamens fort. Das praktische Jahr mit den Fächern Innere Medizin, Chirurgie und Gynäkologie als Wahlfach absolvierte ich im Katharinenhospital in Stuttgart und an der Städtischen Frauenklinik Stuttgart.

Mein Staatsexamen bestand ich am 16. Oktober 1978.

Nach Erhalt meiner Approbation leistete ich zunächst meinen Wehrdienst bei der Bundeswehr als Truppenarzt von Februar 1979 bis April 1980.

Anschließend konnte ich mir Kenntnisse in der Psychiatrischen Klinik des Bürgerhospitals in Stuttgart bis Juli 1981 erwerben. Von August 1981 an arbeitete ich als teilzeitbeschäftigter Arzt in der Vollzugsanstalt Stuttgart und betreute eine drogentherapeutische Einrichtung für Jugendliche. Seit Oktober 1982 bin ich als Assistent in einer allgemeinmedizinischen Praxis tätig.

Seit April 1978 bin ich verheiratet, im Oktober 1981 wurde ich glücklicher Vater einer Tochter.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45